



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0064

AUS DER II.MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

DIE ALTERSABHÄNGIGKEIT DER MUSKELDURCHBLUTUNG
AN UNTEREN EXTREMITÄTEN AN NORMALPATIENTEN
(DARGESTELLT MIT DER 133 - XENON - MUSKEL -
CLEARANCE - METHODE).

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Peter Mechlem

aus Siegsdorf

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. J. Klemm
Mitberichterstatter :	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 10. Juli 1973



meiner Mutter gewidmet

	Seite
Einleitung	4
1 Verschiedene Möglichkeiten der Messung	5
1.1 Nicht- Isotopen Methoden	5
1.1.1 Inspektion	5
1.1.2 Lagerungstest	5
1.1.3 Temperatur	6
1.1.4 Palpation	6
1.1.5 Oszillographie	7
1.1.6 Claudicatio - Strecke	7
1.1.7 Arteriographie	8
1.1.8 Rheographie	8
1.1.9 Thermographie	9
1.1.10 Venenverschlußplethysmographie	9
1.1.11 Kalorimeterpille, Flowmeter, Thermodilutionsmethode	10
1.2 Isotopen - Methoden	11
1.2.1 Erste Versuche mit 24 - Na	11
1.2.2 Muskelclearancebestimmung mit 24-Na	11
1.2.3 Szintigraphie mit 131 - Jod	12
1.2.4 Xenonclearancebestimmung	13
2 Pathologie und Pathophy- siologie der Gefäßwand	15
2.1 Histologie	15
2.2 Theorien der Wandveränderungen	17

2.3	Zivilisatorische Faktoren	18
2.3.1	Bewegungsarmut	18
2.3.2	Stress	18
2.3.3	Nikotin	19
2.3.4	Fettsucht	19
2.4	Spezielle Risikofaktoren	20
2.4.1	Hyperlipidämie	20
2.4.2	Diabetes mellitus	24
2.4.3	Hypothyreose	25
2.4.4	Morbus Cushing	25
2.4.5	Nephrotisches Syndrom	25
2.4.6	Gicht	26
2.4.7	Hypertonie	26
2.4.8	Konstitution, Rasse, Geschlecht	28
2.5	Spezielle Altersfaktoren	29
3	Experimenteller Teil	31
3.1	Meßmethode	31
3.1.1	Isotop	31
3.1.2	Gerät	32
3.1.3	Durchführung der Messung	33
3.2	Auswertung der Kurven	35
3.2.1	Mathematische Ableitung	35
3.2.2	Berechnung	37
3.2.3	Beurteilung der Ergebnisse	40

4	Ergebnisse	43
4.1	Casuistik	43
4.2	Mittelwertstatistik	48
4.2.1	Ruhedurchblutung	48
4.2.2	reaktive Hyperämie	48
4.2.3	Verzögerung	51
4.2.4	Dauer	51
4.3	Altersgruppenstatistik	51
4.3.1	Gruppe I	51
4.3.2	Gruppe II	52
4.3.3	Gruppe III	53
4.3.4	Gruppe IV	54
4.3.5	Gruppe V	55
4.3.6	Gruppe VI	56
4.4	Differenzwertstatistik mit Signifikanzprüfung	59
5	Diskussion	63
6	Zusammenfassung	65
7	Literaturverzeichnis	68
8	Lebenslauf	

Seitdem die Infektionskrankheiten durch die Entdeckung der Antibiotika besser bekämpft werden können, sind Gefäßkrankheiten mit ihren Komplikationen neben den malignen Tumoren zu den häufigsten Mortalitätsursachen geworden. Dabei sind diese nicht mehr nur ein Leiden des Alters, sondern es werden, unter Umständen durch Förderung durch die bekannten "Risikofaktoren", in zunehmendem Maße jüngere Patienten betroffen.

Während des Korea-Krieges wurden bei 200 gefallenen Soldaten die Coronargefäße nach Gefäßveränderungen untersucht. Ihr Durchschnittsalter betrug 22 Jahre. Dabei fanden sich in 77,3 % schon Spuren einer Arteriosklerose, wobei der Grad der Erkrankung von einer fibrösen Verdickung bis hin zu großen atheromatösen Plaques reichte, die einen kompletten Verschuß eines oder mehrerer Gefäße verursachten.

Deshalb soll in vorliegender Arbeit anhand der Extremitätendurchblutung untersucht werden, in welchem Maße Angiopathien mit zunehmendem Alter das periphere Durchblutungsvolumen beeinflussen.

Die Messung der Extremitätendurchblutung wurde nach der von L a s s e n u. Mitarb. (40) 1964 erstmals beschriebenen ¹³³Xenonclearance-Methode durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit dieser Methode sowie ihre Eignung für eine quantitative Auswertung wurde auch

von dem 1967 in Wien gehaltenen Symposium "Radionuclide in der Kreislaufforschung und Diagnostik" anerkannt.

1 Doch zunächst sollen noch andere dem Arzt zur Verfügung stehende Möglichkeiten zur Beurteilung der peripheren Blutversorgung vorgestellt werden.

1.1 Nicht - Isotopen - Methoden:

1.1.1 Die einfachste dieser Methoden ist Inspektion. So gibt die Hautfarbe ungefähren Aufschluß über die Ernährungsverhältnisse einer Extremität. Blässe weist auf mangelnden arteriellen Zustrom, Rötung auf starke Durchblutung, und zyanotische Verfärbung auf eine venöse Abflußbehinderung hin. Die Hautdurchblutung und die von ihr bestimmte Hautfarbe ist aber nicht immer repräsentativ für die Gesamtdurchblutung einer Extremität. Auch entzündliche Prozesse bewirken eine Weitstellung der Kapillaren. Auf Durchblutungsstörungen weisen ferner trophische Störungen, Ulcerationen und Nekrosen hin.

(R a t s c h o w M. 55)

1.1.2 Auch der von R a t s c h o w ausgearbeitete Lagerungstest beruht auf der Beobachtung der Hautfarbe. Der Patient muß bei diesem bei möglichst senkrecht erhobenen Armen oder Beinen durch Hand- oder Fußkreisen Arbeit verrichten. Die nach Beendigung der Arbeit und Herunternehmen der Extremität eintretende reaktive Hyperämie und Venenfüllung läßt die Diagnose eines arteriellen

Gefäßverschlusses, und grob auch dessen Lokalisation zu. (R a t s c h o w , M. 55)

Neben Stärke und Dauer der Hyperämie ist vor allem das Zeitintervall Arbeitsende - Hyperämiebeginn zu beachten.

1.1.3 Ebenso unkompliziert für die orientierende Untersuchung peripherer Durchblutungsverhältnisse ist die Abschätzung und der Seitenvergleich der Hauttemperatur mit der Hand. Auf diesem System beruht auch die Messung mit Thermoelementen (H e i d e l m a n n , G. 23), K a p p e r t , A. 30). Die Hauttemperatur ist zwar von der Durchblutung der unter ihr liegenden Muskulatur abhängig, sie wird jedoch durch raumtemperaturbedingte Durchströmung der Hautgefäße, Perspiration und Dicke des Unterhautgewebes beeinflusst, und läßt somit keine unmittelbaren Schlüsse auf die Muskeldurchblutung zu. Auch die direkte Temperaturmessung im Muskel mit Hilfe der Wärmeleitsonde (G i b b s , F.A. 20, H e n s e l H. und J. K u e f , 24) kann pathologische Durchblutungsverhältnisse nicht genau erfassen, (S c h o o p W. 61) und nur unter Hinnahme einer aphysiologischen Traumatisation durchgeführt werden.

1.1.4 Palpation und Auskultation der Gefäße stellen eine weitere, leicht durchzuführende Möglichkeit der Durchblutungsbeurteilung dar. Fehlt ein Tastbefund, so ist an eine höher sitzende Verengung oder Obliteration zu denken.

Etwa ausgebildete Kollateralkreisläufe sind selten durch Palpation nachweisbar. Eine Ausnahme stellt oft der Umgehungskreislauf bei Aortenisthmusstenose dar. Arteriovenöse Fisteln lassen sich häufig durch ein deutliches Schwirren über der betreffenden Stelle eruieren, Stenosen verursachen bisweilen ein mit dem Stethoskop vernehmbares Strömungsgeräusch.

1.1.5 Die Oszillographie zeichnet pulsbedingte Volumenschwankungen eines Extremitätenabschnittes auf. Normalerweise wird der Oszillograph nach G e s e n i u s und K e l l e r verwandt. Abgesehen davon, daß sklerosierte Arterien mit großer Blutdruckamplitude, aber verminderten Durchflußvolumina hohe Oszillationsausschläge verursachen können, können unterschiedliche Lagerung der Extremität und nicht einheitliches Anlegen der Manschette die Beurteilung erschweren. K i n z e l - m a y e r , H. (39), weist auf stark differierende Resultate bei verschiedenen Untersuchern, sowie auf Fehler der Methode hin.

1.1.6 Auch aus der Claudicatio - Strecke, das heißt aus der Strecke, die ein Patient bis zum Eintreten von intermittierendem Hinken in normaler Geschwindigkeit zurücklegen kann, kann auf den Grad einer Durchblutungsstörung geschlossen werden.

1.1.7 Die ersten Aufschlüsse über morphologische Veränderungen, also über Stenosen, Obliterationen, Kollateralkreisläufe und arteriovenöse Fisteln, sowie über sklerosierende und andere gefäßschädigende Prozesse gab die Arteriographie. Nach R a t s c h o w (57) stammen die ersten Versuche einer Arterienkontrastdarstellung von H a s c h e k und L i n d e n t h a l aus dem Jahre 1896. S i c a r d , I.A. und G.F. F o r e s t i e r (62) M o n i t z E. (47) D o s S a n t o s R. (15) verwendeten jodhaltige Kontrastmittel zur Gefäßdarstellung. Heute werden nach Injektion von trijodierten Benzoaten mit Hilfe eines Serienaufnahmegerätes 4 bis 6 Röntgenaufnahmen pro Sekunde angefertigt. Die Darstellung der Beinarterien erfolgt z.B. durch Punktion der A.femoralis oder durch Katheterisierung der Aorta abdominalis, wobei bei letzterer Methode beide Beine dargestellt werden.

1.1.8 Die von P o l z e r K. und F. S c h u h - f r i e d (54) entwickelte Rheographie beruht auf der durch die Schwankungen der Blutfülle bedingten Änderung des elektrischen Widerstandes. Sie läßt aber keine quantitativen Aussagen über das Blutstromzeitvolumen zu. Nach K a i n d l , F. (33) lassen sich jedoch Arterienobliterationen erkennen.

1.1.9 Ein noch junges Verfahren stellt die Thermographie Barnes R.P. (7) , Gershon - Cohen, J. (19) dar. Hierbei wird mit einer Infrarot-Kamera die von der Körperoberfläche ausgesandte Wärmestrahlung aufgenommen. Schlechtdurchblutete Körperstellen kommen nicht zur Darstellung oder bleiben dunkler, hyperämische Zonen zeichnen sich hell ab. Die Erfassung der Infrarotstrahlung reicht aber nur bis zu einer Gewebetiefe von ca 7 cm.

1.1.10 Erste quantitative Aussagen über die Durchblutung erlaubte die von Brodie , T.G. und A.E. Russell (10) 1905 angegebene Venenverschlusplethysmographie. Ihr liegt folgendes Prinzip zugrunde: Während einer 5- 10 Sekunden dauernden, über dem venösen Druck liegenden Stauung wird das Volumen eines Extremitätenabschnitts infolge des nicht gestörten arteriellen Zustroms linear erhöht, da die Dehnbarkeit des Venensystems zunächst eine Aufnahme des einströmenden Blutes ohne Zunahme des Druckes erlaubt. Diese Volumenzunahme wird mit einer luftgefüllten Gummimanschette oder mit einem Wasserbad festgestellt und registriert. Aus der Kurve läßt sich der Blutdurchfluß in ml / 100 g Gewebe / min. errechnen. Hess H. (25) hat 1954 einen Plethysmographen angegeben, der alle 30 sek. Messungen der Ruhedurchblutung und reaktiven Hyperämie nach Arbeit

erlaubt. Die Meßergebnisse sind jedoch nicht nur von der Muskeldurchblutung sondern auch von der Hautdurchblutung abhängig, B a r c r o f t et al. (6).

T n n e s e n (64) weist auf die Abhängigkeit dieser Werte von der Hauttemperatur hin. Außerdem nimmt diese Untersuchungsmethode einige Zeit in Anspruch und ist meßtechnisch nicht einfach.

1.1.11 Der Vollständigkeit halber seien auch noch die in der Literatur erwähnten Methoden der Kalorimeterpille (A s c h o f f , J. et al 4), der Messung mit elektromagnetischen Flowmetern (S c h e n k , W.G.jr. et al 59), und der Termodilutionsmethode (A g r i f o l i o , G. et al 2, K a p p e r t , A. 31 , K a p p e r t A. und E. F r e y 32) angeführt.

1.2 Durchblutungsmessungen an Extremitäten
mit Radionukliden.

Zu den bisher besprochenen Methoden der peripheren Durchblutungsmessung kam vor knapp 30 Jahren die Verwendung von radioaktiven Isotopen hinzu.

1.2.1 Sie wurden erstmals 1944 in die periphere Kreislaufdiagnostik eingeführt. S m i t h , B.C. und E.H. Q u i m b y (63) injizierten ^{24}Na in die Vena cubitalis und maßen mit Hilfe eines Geigerzählers die Zeit, die nötig war, bis sich über dem Vorfuß ein ^{24}Na - Gleichgewicht eingestellt hatte.

1.2.2 S.S. K e t y (34) veröffentlichte 1948 seine "Measurement of regional circulation by the Local Clearance of radioaktive Sodium". Er setzte durch intramuskuläre Injektion ein ^{24}Na - Depot, dessen Impulse ein über diesen angesetzter Geigerzähler aufzeichnete. Die abfallende Zählrate, die den Abtransport des Isotops auf dem Blutwege anzeigte, erfolgte, wie von K e t y (35) theoretisch gefordert und experimentell bestimmt, exponentiell. Wurden die Zählraten in Abständen von je 1 Minute semilogarithmisch auf Papier aufgetragen, so ergab sich eine Gerade, deren Steigung K e t y als "clearance constant" bezeichnete. Diese ist dem ^{24}Na - Abtransport und somit dem lokalen Blutfluß

proportional. K e t y (36) ermittelte die Konstante für Ruhedurchblutung, reaktive Hyperämie nach Stau, sowie während einer Minute Arbeit. Dabei ergaben sich Werte von 0,33 in Ruhe - 0,173 in Hyperämie. Da aber für das lipophobe Na die Zellenmembranen Diffusionshindernisse darstellten, hinkte der Na - Abtransport der plötzlich einsetzenden Hyperämie nach, und es ergaben sich in dieser Phase zu geringe Werte für die Durchblutung.

Da ^{24}Na eine Halbwertszeit von nur 14,8 Stunden besitzt und seine Beschaffung somit Schwierigkeiten bereitet, verwendeten P a b s t H.W. und W. W a l c h n e r (51) zur Clearance - Bestimmung Na^{131}J . Doch die Zellenmembranen stellten wiederum für Na und J semipermeable Membranen, und deshalb selektive Schranken dar.

1.2.3 Eine andere Art der Verwendung von ^{131}J stellt die szintigraphische Darstellung der unteren Extremität mit Albumin ^{131}J - Makroaggregaten dar. W a g n e r, H.N. (65). Diese bleiben, nach Injektion in die A.femoralis, infolge ihres großen Durchmessers in den Kapillaren stecken. So können im Szintigramm leicht Stellen mit geringerer Durchblutung festgestellt werden.

Bei der Indikatorverdilutionsmethode wird mit ^{125}J Jod beladenes Eiweiß in die A.femoralis injiziert. Danach wird

der Gehalt des venösen Blutes an radioaktivem Jod bestimmt, gegen die Zeit aufgetragen, und so die Beindurchblutung bestimmt (H o b b s , J.T., E.A. E d - w a r d s 28). Bei dieser Methode wird aber nichts über die Verteilung des Blutes im Bein ausgesagt.

1.2.4 Im Jahre 1964 schließlich berichteten L a s s e n , M.A., J. L i n d b j e r g und O. M u n k (40) über Versuche mit ^{133}Xe als Radioisotop. Im Prinzip gleicht diese Methode der von K e t y angegebenen. Bei Xenon handelt es sich jedoch um ein inertes Edelgas das also keine chemischen Reaktionen mit Zellbestandteilen eingeht, sich im Gegensatz zu ^{24}Na eher lipophil verhält, und deshalb frei durch die lipoidhaltigen Zellenmembranen diffundieren kann (L a s s e n N.A. 41). ^{133}Xe kann also ungehindert aus einem im Gewebe gesetzten Depot auf dem Blutwege abtransportiert werden. Außerdem wird es schon bei den ersten Lungendurchgängen bis zu 90 % abgeatmet. Da es sich beim Xenon um eine vorwiegend lipophile Substanz handelt K e t y , S.S.(37), wurde von einigen Autoren der Einfluß des Fettgehaltes im Gewebe auf die Xenon-Clearance untersucht. Nach den Untersuchungen von L i n d b j e r g , J.F. et al (44) dürfte aber eine wesentliche Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedlichen Fettgehalt des Muskels je nach Alter, Geschlecht, usw. nicht gegeben sein. Insgesamt ergab

sich aber, daß die Bestimmung der Muskel - Clearance im distalen Drittel des M. tibialis anterior die genauesten Ergebnisse liefert.

In vorliegender Arbeit soll nun aus von der Arbeitsgruppe K l e m m (18, 52, 53, 58) mit dieser Xenon-Clearance - Methode ermittelten Durchblutungswerten von 386 unteren Extremitäten untersucht werden, ob und in welchem Umfang es eine altersbedingte Veränderung des peripheren Durchblutungsvolumens gibt.

2 Zunächst soll aber noch auf die Pathologie und Pathophysiologie der Gefäßveränderungen und auf die bekannten "Risikofaktoren" hingewiesen werden.

Zu segmentalen chronischen arteriellen Verschlusskrankheiten kann es offenbar unter ganz verschiedenen Bedingungen kommen. Das späte morphologische Substrat der obliterierenden Angiopathien der verschiedensten Lokalisation und Ätiologien sieht aber recht gleichartig aus. Die Deutung ihres Werdegangs und die Art ihres Beginns ist noch unsicher. Die Arteriosklerose kann sich entwickeln aus degenerativen, hyperplastischen, oder entzündlichen Arterienerkrankungen. Die Arteriosklerose stellt also eine chronisch fortschreitende Erkrankung der Arterien mit Ablagerung pathologischer Stoffwechselprodukte dar, die mit Gewebswucherung und Wandumbau einhergeht.

2.1 Die Arteriosklerose beginnt nach neueren Anschauungen mit einem Intimaödem. Dabei ist die Intima aufgequollen mit homogenen Eiweißmassen und Fibrin zwischen den Bindegewebsfasern. Dieser Zustand ist flüchtig, und kann sich zurückbilden.

In der nächsten Phase, der Lipoidose, finden sich feintropfige Einlagerungen von Lipoproteiden zwischen den Bindegewebsfasern der Intima, mit sekundärer Phagozytose der Fetttropfen durch Speicherzellen. Auch diese Form

kann reversibel sein, aber auch die Sklerose einleiten.

Jetzt findet man eine starke Vermehrung der Bindegewebsfasern der Intima, oft mit hyaliner Umwandlung bei gleichzeitiger Aufsplitterung der elastischen Lamellen der *Elastica interna*. Die Lipotide fließen dann zu größeren Herden zusammen, wobei gleichzeitig eine Nekrose auftritt. Daraus resultieren homogene, kernlose Bezirke mit spießförmigen Aussparungen, entsprechend den Cholesterinkristallen. Dieses Atherom kann ulcerieren, wobei sich sekundär Thromben ablagern. Gleichzeitig mit der Entwicklung der Sklerose und Atheromatose der Intima treten in der Media Bindegewebsfasern und vermehrt Mukopolysaccharide auf, und Kalk wird feinstaubig abgelagert.

Die großen Arterien vom elastischen Typ (Aorta, A.subclavia, A.iliaca) mit elastischen Fasern und glatten Muskelzellen in der Media neigen vorwiegend zu Sklerose und Atheromatose der Intima, die großen Arterien vom muskulären Typ (A.femoralis, A.poplitea, A.brachialis) mit deutlicher *Elastica interna* und *externa* zeigen neben einer Sklerose der Intima vorwiegend eine Mediaverkalkung. Bei den kleinen Arterien vom muskulären Typ, wie z.B. den Coronarien, entwickelt sich vorwiegend eine halbmondförmige Elastose und Sklerose, bei den Arteriolen manifestiert sich die Arteriosklerose in Form der Hyalinose.

2.2 Über die Entstehung der Gefäßwandveränderungen gibt es mehrere Theorien. Für die einen beginnen sie in der Gefäßwand auf dem Boden einer Permeabilitätsstörung des Endothels mit Eindringen von Lipoproteinen und Cholesterin aus dem Blut in die Gefäßwand. Außerdem soll eine intramurale Lipoidsynthese, besonders der Phospholipide, Triglyceride und Glykolipide, stattfinden. A s c h o f f , L. (5), H u e c k , W. (29), B r e d t , H. (9), D o e r r , W. (17). Für die anderen sind wandständige Abscheidungen von thrombotischem Material der primäre Vorgang bei der Entstehung von Intimapolstern. D u g u i d , J.B. (16), M o r g a n , A.D. (48), K i e f h a b e r , P. (38), D e t z e r , St., B. S t a m p f l und R. W e t z s t e i n (13), M u s t a r d , J.F. und E.A. M u r p h y (49, 50), H e s s , H. und H. F r o s t (26). Das Schicksal dieser Thrombozytenadhäsionen hängt von der Intensität, der Wirkungsdauer und der Frequenz der sie begünstigenden Reize bzw. Bedingungen ab, und umgekehrt von der Fähigkeit des Organismus, Rückbildungsmechanismen in Gang zu bringen. Möglich sind Ab- oder Auflösung, bzw. spurlose Integration der Thrombozytenablagerungen, Endothelialisierung und damit Inkorporation wandständiger Abscheidungsthromben, Bildung wandständig bleibender Gerinnungsthromben mit und ohne nachfolgender Endothelialisierung, und schließlich vollständiger seg-

mentaler Arterienverschluß durch Thrombose. Inkorporationen wandständiger Abscheidungen imponieren nach ihrer Organisation als arteriosklerotische, mehr oder weniger das Gefäß stenosierende Plaques. Die Progression dieser stenosierenden und obliterierenden Gefäßprozesse ist durch wiederholte Abscheidungen an Gefäßwänden bedingt. Der Anreiz zur Ablagerung von thrombotischem Material kann sowohl von der Gefäßwand ausgehen, als auch primär in Veränderungen des strömenden Blutes seinen Grund haben.

2.3 Die Bedingungen, die zur Arteriosklerose führen, sind mannigfaltig. Auch zivilisatorische Faktoren spielen eine große Rolle.

2.3.1 Erfahrungsgemäß spielt körperliche Inaktivität, besonders in Kombination mit anderen Risikofaktoren eine die Arteriosklerose fördernde Rolle.

2.3.2 Ebenso verhält es sich beim Streß. Durch die Katecholaminausschüttung kommt es zum Blutdruckanstieg und zur Vasokonstriktion, und örtlich gesteigerte Adrenalinwirkung kann zur Induktion von thrombotischen Ablagerungen an der Gefäßwand führen (H e s s , H., H. F r o s t 26). Die Freisetzung von ACTH hat einen vorübergehenden Hyperkortizismus zur Folge, die mit Anstieg des Blutzuckers und streßbedingter Hyperlipoproteinämie einhergeht.

2.3.3 Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt der Nikotinabusus dar. Obwohl kaum mehr Zweifel darüber bestehen können, daß das Rauchen das Auftreten obliterierender Gefäßveränderungen begünstigt, so ist doch immer noch unbekannt, auf welche Weise dieser Risikofaktor in die Pathogenese eingreift. Diskutiert werden Wirkungen über das adrenerge System, den Fettstoffwechsel, das Gerinnungssystem, und ein direkter Einfluß auf die Gefäßwand.

Auf der Aorta abdominalis eines Kaninchens, dem über 4 1/2 Stunden der Rauch von 17 Zigaretten in den Käfig geblasen wurde, fanden H e s s , H. und H. F r o s t (26) mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops Ablagerungen von zellulären Elementen des Blutes, abgeschilferte Endothelzellen und Fibrinauflagerungen. Es ist vorstellbar, daß diese Veränderungen die Anfänge eines Wandschadens sind, der bei wiederholter Einwirkung der Noxe fortschreitet und zur Lumeneinengung führt. Außerdem führt das Rauchen einer Zigarette immer zu einer Vasokonstriktion und zu einer Steigerung der Blutviskosität, besonders deutlich bei Männern mit manifester obliterierender Angiopathie.

2.3.4 Daß hoher Fettverzehr und die damit verbundene Adipositas zumindest den Intensitätsgrad und die Folgeerscheinungen der Arteriosklerose steigern, ist eine alte

Erfahrung, die sich in Hungerzeiten und in den "fetten" Jahren immer wieder bestätigt hat. Allerdings muß es dahingestellt werden, ob der höhere Fettgehalt der Nahrung oder der höhere Gesamtkaloriengehalt der Nahrung hierfür entscheidend ist. Eine große Zahl von Hinweisen schien zu bestätigen, daß die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren, wie sie besonders in tierischen Fetten vorhanden sind, cholesterinsteigernd wirken, hochungesättigte aus pflanzlichen Fetten dagegen cholesterinsenkend wirken. Neuerdings wird dieser Auffassung widersprochen, ja es wird argumentiert, daß zwar der Blutlipoidspiegel sinkt, der Lipidgehalt in Organparenchymen aber steige (D e n n i g , H. 12).

2.4.1 Die Schwere und die vorzeitige Manifestation der Arteriosklerose bei Krankheiten, die mit einer Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie einhergehen, haben zu näheren Untersuchungen zwischen der Arteriosklerose und dem Stoffwechsel Veranlassung gegeben. Schon die chemische Untersuchung der atherosklerotischen Gefäße legte Beziehungen zum Fettstoffwechsel nahe, denn man konnte insbesondere Cholesterin in den arteriosklerotischen Herden nachweisen. Bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen des Menschen ist der Serumcholesterinspiegel häufiger erhöht als normal.

Es kommen aber auch sichere Gefäßsklerosen bei normalem Cholesteringehalt vor, selten sind sie dagegen bei hypocholesterinämischen Zuständen. Ein erhöhter Cholesterinspiegel kann nur einer der für die Entwicklung einer Arteriosklerose bedeutsamen Faktoren sein, ohne daß ihm eine obligatorische Rolle zuerkannt werden kann.

Daher wurden die Untersuchungen weiter auf den Fettgehalt des Blutes und auf das Fettsäurespektrum der einzelnen Lipoidfraktionen ausgedehnt. Bestimmt wurden dabei auch außer dem freien und veresterten Cholesterin die Phospholipide, die Triglyzeride und die unveresterten Fettsäuren und ihre gesättigten, einfach, zweifach und vierfach ungesättigten Anteile. Vergleichende Untersuchungen an arteriosklerotischen Patienten ergaben, daß eine Hypertriglyzeridämie entweder als isolierte Anomalie, oder gemeinsam mit einer Hypercholesterinämie am häufigsten war. Das Fettsäurespektrum der untersuchten Gruppen war aber keineswegs ähnlich, sondern differierte stark von einander. Auch wies ein Viertel der Arteriosklerotiker ein normales Fettsäurespektrum auf.

Große Beachtung fanden Untersuchungen von Blutseren von Arteriosklerotikern mit der Ultrazentrifuge. Man hatte gefunden, daß neben einer Erhöhung der Gesamtlipoproteide eine quantitative Verschiebung zu den Klassen höherer Dichte stattfand.

Erhöhung des Cholesteringehaltes mit Vermehrung der Betalipoproteide, quantitative Verschiebung der Gesamtlipoproteide zu den Klassen höherer Dichte, Erhöhung des Serumneutralfettspiegels und Steigerung der Chylomikronenzahl sind also eine Fettstoffwechselkonstellation, die einen besonderen Risikofaktor für eine Arteriosklerose darstellen.

Neue Gesichtspunkte in der Zusammenhangsfrage zwischen Blutfetten und Arteriosklerose erbrachten die Beobachtungen über die Einwirkungen der sogenannten "Klär-faktoren" auf die Blutlipoide. Zwischen den Fettsubstanzen und den fettlösenden Fermenten des Blutes besteht ein labiles Gleichgewicht, das entweder durch einen Mangel an inaktiven Vorstufen der Lipoproteidasen, oder durch zu geringe Mobilisierung der Plasmaaktivatoren, oder durch eine Vermehrung von Inhibitoren der Klärfaktoren gestört werden kann. Bei Arteriosklerotikern tritt nach Fettbelastung häufig eine verminderte Klärungsaktivität des Blutes auf. Die Verzögerung oder Verminderung der Fettklärung wird auf eine Einschränkung bzw. auf den Ausfall der physiologischerweise durch die postprandiale Hyperlipämie ausgelösten reaktiven Hyperheparinämie zurückgeführt. Die mangelhafte Fettklärung kann aber auch durch eine Vermehrung der Klärfaktorinhibitoren verursacht sein. Bei Arteriosklerotikern oder Patienten mit Hyperlipidämie soll der Inhibitorfaktor vermehrt vorhanden sein.

Die beschriebenen Fettstoffwechselstörungen leisten nicht nur auf biochemischem, sondern auch auf physikalischem Wege der Ausbreitung einer Arteriosklerose Vorschub. Zu nennen sind vor allem die Viskositäts-erhöhung des Blutes, die vermehrte Neigung zu Erythrozyten- und Trombocytenaggregation im Kappilarbereich, die Erhöhung der Klebrigkeitstendenz der Thrombozyten, Absinken der O_2 - Spannung bei verlangsamtem Blutstrom mit sekundärer Ernährungsstörung der Gefäßwand und Einschränkung der Oxidationsvorgänge infolge des der Intima aufliegenden Lipoidfilmes, bzw. einer verdickten oder bereits hyalin umgewandelten Intima mit der Folge einer Ernährungsstörung der inneren Gefäßschicht. Hierdurch wird der Thrombosenbildung infolge erhöhter Gerinnungsbereitschaft Vorschub geleistet.

Durch O_2 -Mangel wird die Synthese der Klärfaktoren gehemmt, wodurch wiederum eine erhöhte Fetteinlagerung in die Gefäßwand begünstigt wird.

Mit den Veränderungen der Gefäßwand kommt es gleichzeitig zu Störungen der Fermentaktivitäten, die für den Unterhalt des Stoffwechsels der Gefäße von entscheidender Bedeutung sind. So kann man in den atheromatösen Plaques eine Abnahme der ATP - ase - Aktivität nachweisen.

2.4.2 Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose stellen andere Krankheiten dar, die mit einer Störung des Fettstoffwechsels einhergehen. Dies ist in erster Linie der Diabetes mellitus. Bei ihm unterscheiden wir zwei Arten der Gefäßschädigung, nämlich die Sklerose der mittleren und großen Arterien als besondere Spielart der Arteriosklerose (diabetische Makroangiopathie), und die spezielle diabetische Angiopathie mit Beteiligung der Arteriolen und der Endstrombahn, im Sinne einer gesteigerten Kapillarresistenz (Mikroangiopathie).

An der bei unbehandelten oder schlecht mit Insulin eingestellten Diabetikern auftretenden Lipämie sind vor allem die Neutralfette, aber auch die Phosphatide und das Cholesterin beteiligt. Die Lipämie ist Ausdruck eines vermehrten Fetttransportes von der Peripherie zur Leber. Daneben bedingt auch eine etwa vorhandene Exsiccose eine relative Konzentrierung der Lipide im Blut (G r o s s e - B r o c k h o f f , F. (22). Durch Insulingaben lassen sich die Hyperlipämie und die meist gleichzeitig vorhandene Fettleber günstig beeinflussen.

Neuerdings wird vermutet, daß ein vermehrtes Eindringen von Mucopolysacchariden in das Gewebe der Intima der Grund für die spätere Einlagerung von Cholesterin ist, das bei Insulinmangel durch Kondensation von zwei Molekülen Azetyl-Co-A in gesteigertem Maße synthetisiert wird.

2.4.3 Ein weiterer Risikofaktor, der mit einer Störung des Fettstoffwechsels einhergeht, ist die Hypothyreose. Auch bei ihr ist der Cholesterinspiegel erhöht, und auch die Serumphosphatide sind vermehrt. Der relative Anstieg der Cholesterinwerte ist dabei größer als der des Lipoidphosphors, und der normal bei 1 liegende Cholesterin-Phosphatid-Quotient steigt an. Es wird angenommen, daß die bei Schilddrüsenfunktionsstörungen auftretende Cholesterinverschiebung im Serum auf einer Störung des Gleichgewichts zwischen Cholesterinsynthese und Cholesterinausscheidung, bzw. Cholesterinverbrauch in der Peripherie basiert.

2.4.4 Auch beim Morbus Cushing finden sich Störungen des Lipoidstoffwechsels als Begleitsymptom. In der Mehrzahl der Fälle wird eine Erhöhung der Cholesterin- und Phosphatidwerte des Serums beobachtet. Auch nach länger dauernder Zufuhr von Nebennierenrindenhormon steigen Cholesterin- und Phosphatidwerte an, die Neutralfette dagegen sinken ab. Wie die Nebennierenrindenhormone in den Stoffwechsel eingreifen, ob sie die Synthese, den intermediären Um- und Abbau, oder die Lipidverteilung zwischen Plasma und Gewebe beeinflussen, ist noch unklar.

2.4.5 Eine hochgradige Hyperlipämie wird beim "nephrotischen Syndrom" beobachtet. Erhöht sind vor

allen die Neutralfette, aber auch Cholesterin und Phosphatide sind deutlich bis stark vermehrt. Weiterhin ist bei den Nephrosen eine extreme Erhöhung aller Lipoproteinklassen bemerkenswert. Auch die der Hyperlipämie bei Nephrosen zugrunde liegende Stoffwechselstörung ist unbekannt, aber viele Befunde sprechen für eine wesentliche Rolle der Leber bei der nephrotischen Hyperlipidämie.

2.4.6 Weiterhin kommt es bei der Gicht, einem weiteren Risikofaktor, zu einer Hyperlipoproteinämie. Die Hypertriglyceridämie, die verminderte Empfindlichkeit gegenüber Insulin, und eine latente oder manifeste Glukosetoleranzstörung weisen auf die nahen Beziehungen der Gicht zum Diabetes mellitus, der Adipositas und der Arteriosklerose hin.

M u s t a r d und Mitarbeiter (50) nehmen an, daß die Ablagerung von Harnsäurekristallen in Gefäßen bei Gicht die Gefäßwand für Blutbestandteile attraktiv macht. Die Hyperurikämie wirkt auch über die durch sie entstehende Gichtniere, die wiederum die Ursache einer Hypertonie ist, arteriosklerosefördernd.

2.4.7 Hiermit wären wir bei einem der wichtigsten Risikofaktoren überhaupt angelangt, nämlich der Hypertonie. Während man früher die Arteriosklerose als Ursache der Hypertonie ansah, ist sie vielmehr ihre Folge.

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel ist die ausgeprägte Gefäßsklerose bei Druckerhöhung infolge chronischer Lungenstauung im kleinen Kreislauf z.B. bei Mitralfehlern, obwohl normalerweise die Pulmonalarterien auch in hohen Altersstufen nur eine geringe Tendenz zur Arteriosklerose zeigen. Für die Förderung der Arteriosklerose durch mechanische Beanspruchung spricht auch die Lokalisation der Herde. Sie entwickeln sich im Beginn vorwiegend an den Abgangstellen von Ästen und Zweigen des arteriellen Systems, also dort, wo die Gefäßwand durch Abbiegung und plötzliche Einengung des Blutstromes Wirbelstrombildungen, und damit einer besonderen mechanischen Belastung ausgesetzt ist. Bei der Hypertonie beschränkt sich die Arteriosklerose nicht nur auf die genannten Prädispositionsstellen, sondern hierbei sind meist auch die kleinsten Aufzweigungen arteriosklerotisch verändert.

Es mag zunächst naheliegend erscheinen, die Entwicklung einer Arteriosklerose in Abhängigkeit von der Erhöhung des Blutdrucks als Ausdruck einer erhöhten Perfusion der inneren Gefäßschichten vom Lumen aus, und damit auch einer verstärkten Einwanderung von Lipoiden zu deuten. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß es infolge der Blutdruckerhöhung zunächst zu einer reaktiven Verdickung der Gefäßwand einschließlich der Intima kommt, wodurch die Grenzschichtdicke der Gefäßwände erhöht, und eine verstärkte Filtration unwahrscheinlich wird.

Es ist vielmehr anzunehmen, daß infolge der Dickenzunahme und Alterung der Mesenchymzellen deren Ernährung Not leidet, sodaß sie den Stoffwechsel der Grundsubstanz nicht mehr in der normalen Weise zu steuern vermögen. Die nachfolgenden Veränderungen wären damit die Folge einer primären Ernährungsstörung der Gefäßwand.

2.4.8 Auch die Konstitution spielt bei der Entstehung einer Arteriosklerose eine gewisse Rolle. Wenn auch deren genetische Koppelung noch nicht bekannt ist, so wird die Abhängigkeit der Manifestation einer Arteriosklerose und ihrer Progredienz von der ererbten Konstitution durch das familiär gehäufte Vorkommen eindeutig erhärtet.

Rassische bzw. geographische Unterschiede - bei Südamerikanern, Japanern, Chinesen, Indonesiern und verschiedenen afrikanischen Negerstämmen tritt die Arteriosklerose in geringerem Maße auf - zeigen, daß die Erbmasse für die Entwicklung einer Arteriosklerose von Bedeutung ist. Allerdings spielen bei den geographischen Unterschieden auch Verschiedenheiten der Lebensweise eine Rolle.

Die Geschlechtsunterschiede sind ebenfalls erheblich. Bei Frauen vor der Menopause ist das Leiden eine Rarität.

S c h n e i d e r , G. (60) fand bei Frauen eine deutlich verminderte Blutviskosität gegenüber Männern. Die geschlechtsreife Frau besitzt nach Untersuchungen von v o n E i f f , A.W. (17) ferner in den Östrogenen einen verstärkten Schutz gegen stärkere Blutdruckreaktionen. Jenseits des Klimakteriums nimmt allerdings der Anteil der Frauen erheblich zu, sodaß gegenüber den Männern ein sicherer geschlechtsgebundener Unterschied nicht mehr angenommen werden kann.

2.5 Die periphere Durchblutung wird außerdem durch von der Arteriosklerose unabhängige Alterswandlungen des Gefäßsystems beeinflusst. So nimmt die mittlere Wanddicke vom 20. bis 70. Lebensjahr um etwa 50 % zu, wobei natürlich die Ernährung der Gefäßwand Not leidet. Außerdem werden die glatten Muskelfasern reduziert, hingegen nehmen die Grundsubstanz und Bindegewebsfasern zu. Vom 40. Lebensjahr an ist eine Sklerose durch Einlagerung mukoider Substanzen gesetzmäßig. Mit zunehmendem Alter wird das Gefäßsystem also starrer, aber nicht enger, sondern weiter, die Wände werden dicker, und durch die Dehnung in der Längsrichtung tritt eine Schlingelung der Arterien ein. Dabei treten früheste Bildungen von Intimaherden fast immer an der inneren Seite der Bögen auf. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß Arteriosklerose eine Krankheit ist,

die sich bevorzugt in gealterten Gefäßen entwickelt, da bei ihnen eine zur Ausbildung der Krankheit günstige Reaktionskonstellation vorliegt. So nehmen im Alter auch die Risikofaktoren zu. Durch die Dehnbarkeitsabnahme der Gefäße kommt es zur Hypertonie, da ältere Menschen mit dem angebotenen Nahrungsfett nicht mehr so schnell fertig werden, kommt es zu einer Klärinsuffizienz der Blutfette, und auch die Zuckerkrankheit manifestiert sich oft erst im Alter.

3 Experimenteller Teil.

3.1 Meßmethode:

3.1.1 Zu Beginn seien noch allgemeine Eigenschaften von Isotopen und spezielle des bei der Muskel - Clearance verwendeten Xenons erwähnt.

Als Isotopen werden Elemente mit gleicher Kernladungszahl, aber verschiedenem Atomgewicht bezeichnet. Isotopen unterscheiden sich also, da sie die gleiche Atomhülle besitzen, nicht in ihren chemischen Eigenschaften, sondern durch ihre verschiedene Neutronenzahl physikalisch. Die Stabilität eines Atoms ist aber nur so lange gewährleistet, als für ein bestimmtes Atomgewicht definierte Neutronenzahlen im Kern vorliegen. Sind diese nicht gegeben, so ist der Atomkern instabil und zerfällt unter Aussendung radioaktiver Strahlen.

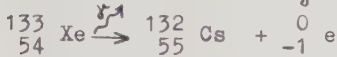
Außer den in der Natur vorkommenden Isotopen gibt es noch die durch Neutronenbeschuß künstlich erzeugten.

So entsteht das radioaktive ^{133}Xe durch Neutronenbeschuß von ^{132}Xe .



Dieses instabile ^{133}Xe wandelt sich durch β - Zerfall in Caesium um, wobei ein Neutron durch Emission eines

Elektrons zum Proton wird. Hierbei wird zusätzlich Energie in Form von γ -Strahlung von 81 KeV frei.



Maßeinheit für die Zahl der Kernzerfälle, die pro Zeiteinheit stattfinden ist das Curie. Ein Ci entspricht $3,7 \cdot 10^{10}$ Zerfällen pro Sekunde.

${}^{133}\text{Xenon}$ besitzt eine Halbwertszeit von 2,3 Tagen.

3.1.2 Diese γ -Strahlung von 81 KeV wird in unserem Fall mit einem Dualmeßstand der Fa. Picker-Nuclear gemessen. Dieses Gerät ist mit zwei Szintillationszählern oder Kollimatoren (mit Thallium aktivierte Natriumjodidkristalle) bestückt. Treffen nun γ -Quanten auf den Szintillationskristall, so übermitteln sie in ihm ihre Energie auf Sekundärelektronen, die im Kristall diese Energie als Lichtemissionen wieder abgeben. Dieses Licht setzt auf einer Photokathode Elektronen frei, die in mehreren Spannungsfeldern so beschleunigt werden, daß sie an der nächsten Elektrode immer ein mehrfaches ihrer ursprünglichen Elektronenzahl freisetzen. Die Eingangsimpulse können so bis millionenfach verstärkt werden, sodaß das Zählgerät meßbare Impulse erreicht.

Diese werden vom Gerät registriert und über eine wählbare Zeitspanne (Zeitkonstante T_c) integriert.

Das Integral der registrierten Impulse wird nach entsprechender Einstellung von T_c auf ein Schreibgerät

übertragen, wobei sich der Schreibbereich noch zusätzlich um die Faktoren 1,5 und 2 variieren läßt.

Da es sich bei Kernzerfällen um einen statistischen Prozeß handelt, wird der prozentuale Fehler mit steigender Zahl der Fälle pro Sekunde geringer. Da aber die Strahlenbelastung für den Patienten nicht zu hoch sein darf, wurde meist in einem Bereich von 10 000 - 100 000 cpm gemessen.

Somit ist der mittlere statistische Fehler 1% - 0,1%.

3.1.3 Durchführung der Untersuchung.

Nachdem sich der Patient bequem in Rückenlage auf den Untersuchungstisch gelegt hat, werden ihm oberhalb des Knies auf beiden Seiten Druckmanschetten angelegt, die mit einem Manometer verbunden sind. Sodann werden über dem distalen Drittel des M.tibialis anterior zwei geeignete, korrespondierende Stellen für die Injektion markiert. Das in physiologischer Kochsalzlösung gelöste Xenon wird nun circa 1 - 2 cm tief in den Muskel injiziert. Es ist natürlich darauf zu achten, daß kein Gefäß getroffen wird. Außerdem erfolgt die Injektion mit dünnen Kanülen Nr. 17 oder 18, damit durch den Stichkanal kein Xenon zurückströmen kann. Es werden pro Bein 50 μCi ^{133}Xe injiziert, also insgesamt 100 μCi , was je nach Alter der Lösung 0,1 - 0,3 ml entspricht.

Danach werden die beiden Kollimatoren des Szintillationszählers senkrecht über den Injektionsstellen aufgesetzt und der optimale Meßbereich für beide Kanäle eingestellt. Als Zeitkonstante wird meist $T_c = 3$ sek gewählt, wobei einerseits die Kurve ziemlich kontinuierlich verläuft, aber andererseits die Messung auch für kürzere Zeitabschnitte genau ist. Nach einer gewissen Zeit, die das Xe benötigt, um sich in einem Depot von $4 - 5 \text{ cm}^3$ gleichmäßig zu verteilen, wird vom Schreiber die lineare Kurve der Ruhedurchblutung aufgezeichnet. Nachdem dies 5 Minuten lang geschieht, wird durch Aufpumpen der Manschetten auf 250 mm Hg der arterielle Zustrom 5 Minuten lang unterbrochen, wobei der Patient in der 3. und 4. Minute durch kräftige und regelmäßige Dorsal- und Plantarflexion der Füße Arbeit verrichten muß.

Danach wird der Stau schlagartig durch Ablassen der Luft gelöst, und dieser Zeitpunkt auf dem Papier markiert. Nach einer kurzen Verzögerungsdauer, die auch bei gefäßgesunden Patienten bis zu 20 Sekunden dauern kann, sollte die Kurve plötzlich stark abfallen. Dies ist durch den durch die reaktive Hyperämie bedingten vermehrten Abtransport des Xe bedingt. Manchmal wird auch ein kurzer initialer Anstieg vor dem Abfallen der Kurve beobachtet. Dieser ist dadurch

zu erklären, daß bereits weiter weg diffundiertes Xe durch die ankommende Flutwelle nochmals an der Meßstelle vorbeigeschwemmt wird, und so noch einen kurzen Impulsanstieg bewirkt.

Nach spätestens 2,5 min. sollte sich die Kurve wieder auf den flacheren Abfall der Ruhedurchblutung eingestellt haben.

Die Messung der Muskeldurchblutung des Armes erfolgt in gleicher Weise.

Für die Entstehung der reaktiven Hyperämie gibt es mehrere Theorien. So nehmen A b r a m s , M.E., D.J.P. B a r k e r und W.H.J. B u t t e r f i e l d (4) an, daß während einer künstlich erzeugten Ischämie der Gefäßtonus abnimmt. Nach L i n d b j e r g , J.F. (45) entsteht bei Ischämie und gleichzeitiger Muskelarbeit eine Gefäßdilatation. G o l e n h o f e n , K. und G. H i l d e b r a n d t (21) sehen die Ursache in der Anhäufung von sauren Stoffwechselmetaboliten. Nach H e s s , H. (27) nimmt während reaktiver Hyperämie auch die Viskosität des Blutes ab.

3.2 Zur Auswertung der Kurven muß erst die Durchblutungsformel abgeleitet werden.

3.2.1 Die Ableitung der Berechnungsformel der

Muskelclearance erfolgt hier nach Angaben von P f l e g h a r , F. (53) und P e c h a r t - s c h e k , W. (52) in Anlehnung an die Veröffentlichung von L a s s e n , N.A., J. L i n d - b j e r g und O. M u n k (40). Nach intramuskulärer Injektion von in physiologischer Kochsalzlösung gelöstem ^{133}Xe verteilt sich dieses infolge seiner schon erwähnten besonderen Eigenschaften als inertes Gas beinahe vollkommen in Muskel und Blut.

$$c_{\text{Muskel}} = \lambda \cdot c_{\text{Blut}} \quad [1]$$

C o n n , H.L. jr. (11) bestimmte für den Verteilungskoeffizienten λ einen Wert von 0,7 bei einem Hämatokrit von 40. Da sich inerte Gase wegen ihrer lipophilen Eigenschaften etwa 3 mal besser in Erythrocyten als im Plasma verteilen, spielt der Hct für λ eine gewisse Rolle. Der dadurch entstehende Fehler kann aber wegen seiner Geringfügigkeit vernachlässigt werden.

Das erste Fick'sche Prinzip besagt:

$$Q = F \cdot (c_a - c_v) \quad [2]$$

Q = Menge des Xenon in μCi im Gewebe zu beliebiger Zeit.

Q' = 1. Ableitung von Q nach der Zeit $Q' = \frac{dQ}{dt}$

F = Blutfluß /min in dem Gewebsblock, der das Isotop enthält

c_a = arterielle Konzentration von ^{133}Xe in $\mu\text{Ci/ml}$
 c_a ist praktisch 0, da ein arterieller Rückfluß von Xe nicht erfolgt.

C_v = venöse Konzentration von ^{133}Xe in $\mu\text{Ci/ml}$

$$F = \frac{1}{100} \cdot \text{MDB} \cdot G \quad [3]$$

MDB ist die Muskeldurchströmung pro 100 g Gewebe.

G ist gleich Muskelgewicht in Gramm

$$\begin{array}{c} [3] \text{ in } [2] \text{ eingesetzt ergibt:} \\ \text{MDB} = -100 \cdot Q' \cdot \frac{1}{G \cdot C_v} \left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \cdot \text{min}} \right] \quad [4] \end{array}$$

$$\begin{array}{c} [4] \text{ in } [1] \text{ ergibt:} \\ C_v \cdot G = \frac{1}{0,7} \cdot \overset{c}{\text{Muskel}} \cdot G = \frac{1}{0,7} \cdot Q \quad [5] \end{array}$$

$$\begin{array}{c} [5] \text{ in } [4] \text{ eingesetzt ergibt:} \\ \text{MDB} = -70 \cdot \frac{Q'}{Q} \left[\text{ml} / 100 \text{ g} / \text{min} \right] \end{array}$$

Bei Verwendung von dekadischem Papier und Potentiometer kann die Clearancerate Q'/Q direkt aus der Tangente der geschriebenen Kurve entnommen werden.

$$\text{tg } \alpha = d \cdot {}^{10}\log \frac{Q}{dt}$$

$$\ln 10 \cdot d \cdot {}^{10}\log \frac{Q}{dt} = d \cdot \ln \frac{Q}{dt} = \frac{Q'}{Q}$$

Hieraus ergibt sich die Durchblutungsformel:

$$\begin{aligned} \text{MDB} &= -70 \cdot \ln 10 \cdot d \cdot {}^{10}\log \frac{Q}{dt} \\ &= 161 \cdot D \left[\text{ml} / 100 \text{ g/min} \right] \end{aligned}$$

D stellt jenen Teil einer Dekade auf dem Papier dar, den die Zählrate in einer Minute abfällt.

3.2.2 Die Berechnung der Kurve kann auf verschiedene Weise erfolgen. Zwei dieser Möglichkeiten sollen nun wegen ihrer Einfachheit und Genauigkeit anhand eines Ausschnittes aus einer Clearancekurve besprochen

werden. Zunächst soll der Wert für die Ruhedurchblutung bestimmt werden.

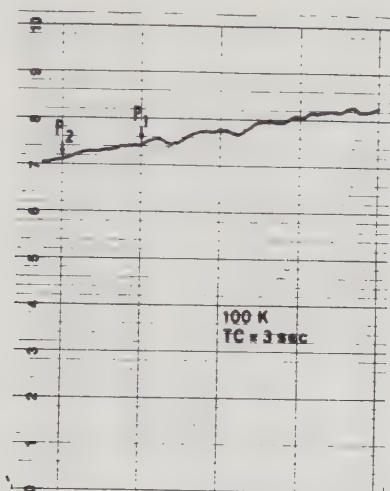


Abb. 1

Der Abstand der Werte P_1 und P_2 entspricht bei einer Papiergeschwindigkeit von 0,75 Zoll/min einer Minute. Da die Kurve in einem Impulsbereich von 100 K x 1 gefahren wurde, entspricht die ganze Papierbreite 100000 cpm. P_1 entspricht somit 75 000 cpm und P_2 72 000 cpm. Aus diesen beiden Werten wird nun gemäß der mathematischen Ableitung die logarithmische Differenz gebildet, und diese mit 161 multipliziert. Das Ergebnis der MDB hat dann die Benennung ml/100 g/min.

$$\begin{aligned} \text{MDB} &= (\log 75\,000 - \log 72\,000) \cdot 161 \\ &= 2,741 \quad (\text{ml} / 100 \text{ g} / \text{min}). \end{aligned}$$

Die Berechnung der reaktiven Hyperämie erfolgt auf gleiche Weise.

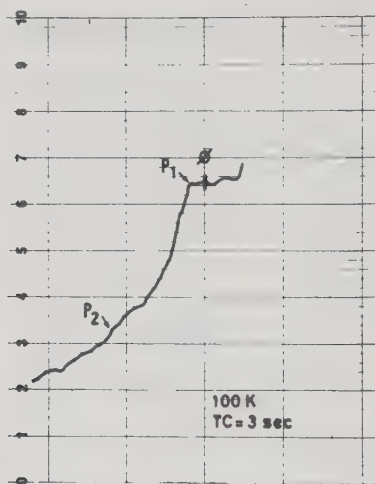


Abb.2

Man sucht zwei Punkte P_1 und P_2 im Abstand von einer Minute, zwischen denen der stärkste Abfall der Kurve erfolgt. Es ergibt sich also für die reaktive Hyperämie:

$$\begin{aligned} \text{MDB} &= (\log 64\,000 - \log 33\,000) \cdot 161 \\ &= 46,45 \text{ ml/100 g / min} \end{aligned}$$

Als Schnellmethode bietet sich noch die Auswertung mit Hilfe des Rechenschiebers an. Diese Methode stimmt im Prinzip völlig mit der schon besprochenen überein. Man dividiert P_1 durch P_2 , liest das dazugehörige Ergebnis auf der log - Skala ab, und multipliziert diesen Wert mit 161. Das Ergebnis entspricht wiederum

der Muskeldurchblutung. Für unsere Beispiele ergeben sich Werte von 2,74 ml/100g/min für die Ruhedurchblutung und 46,4 ml/100g/min für die reaktive Hyperämie.

Das Ergebnis variiert also höchstens an zweiter oder dritter Stelle hinter dem Komma, was aber durch die physiologische Schwankungsbreite von geringem Interesse ist. Diese Methode ist also einfach, genau, und die Auswertung einer gesamten Kurve dauert höchstens 5 Minuten. Deshalb ist diese Methode für die Praxis am besten geeignet.

Aus unserer Kurve lassen sich außerdem noch die Verzögerung und Dauer der reaktiven Hyperämie ablesen. Dies ist einfach, da das Schreibpapier in 0,75 Zoll-Abschnitte unterteilt ist und mit einer Geschwindigkeit von 0,75 Zoll/min läuft.

3.2.3 Beurteilung der Ergebnisse der Kurve:

Als Normwerte gelten für die Ruhedurchblutung 1,5 - 2,8 ml/100g/min, für die reaktive Hyperämie wurden Werte unter 30 ml/100g/min als pathologisch angesehen. Die Verzögerung vom Lösen des Staues bis zum Einsetzen der reaktiven Hyperämie sollte nicht mehr als 20 sek, und die Phase der Hyperämie nicht über 2,5 min dauern. Für die Armdurchblutung finden sich höhere Werte, und zwar für Ruhe 3,5 - 4,5 ml/100g/min,

für reaktive Hyperämie 50-60 ml/100g/min.

Nach Bollinger (8) liegt dies in einer höheren funktionellen Kapazität des arteriellen Systems des Armes im Vergleich zum Bein.

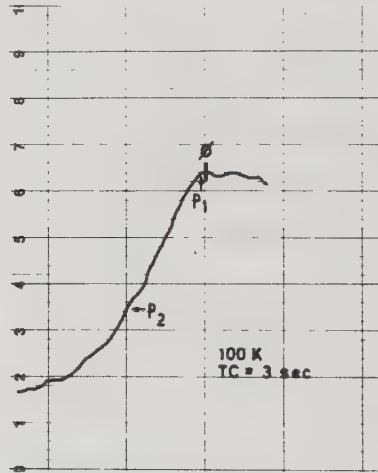


Abb.3 Kurve eines gefäßgesunden Patienten.

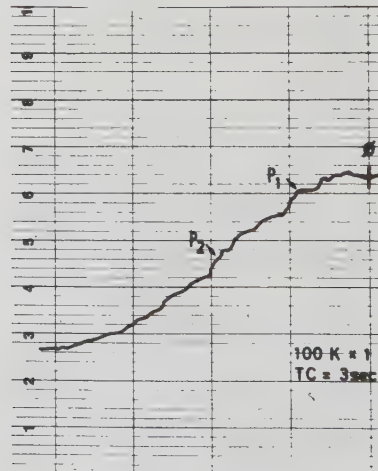


Abb.4 Kurve eines gefäßkranken Patienten.

Findet sich eine längere Verzögerung als 25 sek, so ist an eine Stenose oder einen Gefäßverschluß mit einem Kollateralkreislauf zu denken. Dieser kann aber suffizient sein, und deshalb bei Nichtbeachtung der Verzögerung einen Gefäßverschluß verschleiern. Auch eine lange Hyperämiedauer weist auf Stenosierungen oder Verschlüsse hin.

Die Entstehung eines Kollateralkreislaufs geht folgendermaßen vor sich:

Bei Eintritt des Verschlusses einer großen Arterie sinkt der Blutdruck im Gefäßbereich jenseits der Obliteration praktisch auf Null ab. Damit wird das Druckgefälle von der Arterie proximal des Verschlusses zum distal gelegenen Gefäßabschnitt maximal vergrößert. Über anatomisch immer schon vorhandene, aber nicht in dieser Weise durchströmte Anastomosen bekommen jetzt die Arterien distal der Obliteration kraft dieser neu entstandenen Druckverhältnisse Blut aus den Arterien proximal des Verschlusses. Es kommt also zu einer Stromumkehr in den Arterienästen unmittelbar distal des Verschlusses, die nun die Hauptarterien speisen. Geht die Lumeneinengung langsam vor sich, dann entwickelt sich gleichzeitig ein Kollateralkreislauf, der schließlich bei vollständigem Verschluß vielfach schon so leistungsfähig ist, daß keine akuten Symptome mehr gemacht werden.

4. Ergebnisse:

In folgenden Abschnitten sollen nun die Untersuchungsergebnisse einiger interessanter Patienten und das Gesamtkollektiv vorgestellt werden.

Es wurden insgesamt 117 Patienten der II. Medizinischen Universitätsklinik München und ambulante Patienten untersucht. Davon wurde bei 85 Patienten die Beindurchblutung, bei 9 Patienten Arm- und Beindurchblutung, und bei 9 Patienten die Armdurchblutung gemessen. Für die Altersstatistik wurden außerdem noch Meßergebnisse der Kollektive K u h l m a n n J., R u f f, M. (58) F r a i t z l, J (18), P f l e g - h a r, F. (53) und P e r c h a r t s c h e c k, W.D. (52) verwandt.

4.1 Bei einer 75 jährigen Patientin, deren Diabetes seit 15 Jahren bekannt, aber unzureichend behandelt war mit Blutzuckerwerten von 200- 250 mg % und einer 24h - Urinausscheidung von 28,5 g, sollte, nachdem sie schon an Herzrhythmusstörungen infolge einer Gefäßsklerose litt und eine Retinopathia diabetika festgestellt worden war, auch die Beindurchblutung gemessen werden. Es ergaben sich für die Ruhedurchblutung normale Werte und für die reaktive Hyperämie rechts ein Wert von 12,8 und links von 18,2 ml/100g/min. Die Dauer der Hyperämie war mit 3 min verlängert.

Es ergaben sich also mittlere bis schwere Durchblutungsstörungen, verursacht durch den Risikofaktor "Diabetes mellitus".

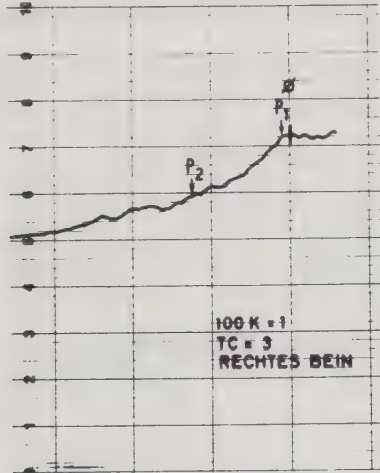


Abb.5: Hyperämiekurve einer 75 jährigen Diabetikerin.

Außerdem wurde ein 69 jähriger Patient der Xenonclearancemessung zugeführt, bei dem seit 10 Jahren ein Hypertonus mit systolischen Werten bis 210 mmHg bekannt war. Außerdem lag sein Zigarettenkonsum bis zum Auftreten von Gehbeschwerden vor 3 Jahren bei 30 - 40 Stück pro Tag. Seine Claudicatio-Strecke lag bei etwa 50 m. Es ergaben sich für die Ruhedurchblutung Werte von rechts 1,45 und links 0,95 ml/100g/min, und für die reaktive Hyperämie von 7,0 und 6,6 ml/100g/min. Es fand sich keine Verzögerung, und die Dauer der reaktiven Hyperämie lag beider-

seits bei 60 sek. Diese Meßdaten lassen auf schwerste arteriosklerotische Gefäßveränderungen ohne funktionierende Kollateralkreisläufe schließen.

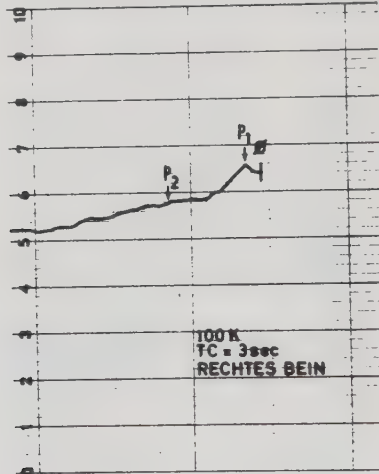


Abb.7: Hyperämiekurve eines 69 jährigen Hypertonikers.

Der Risikofaktor "Gicht" war bei folgendem 50-jährigen Patienten im Spiel. Er litt an dieser Krankheit bereits seit 12 Jahren. Außerdem kam dazu noch seine Adipositas, sein seit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren bekannter Hypertonus und ein geringgradiger Diabetes. Die Claudikationsstrecke lag bei diesem Patienten bei etwa 100 m, außerdem wies seine Angina pectoris auf eine Gefäßsklerose hin. Die Werte für die Ruhedurchblutung waren nicht erniedrigt, jedoch für die reaktive Hyperämie ergaben sich Werte von 12,0 ml/100g/min rechts mit einer Verzögerung von 40 sek und einer Dauer von 4 min, und 16,1 ml/100g/min links mit einer Verzögerung von 30 sek

und einer Dauer von 4 min. Die Werte der reaktiven Hyperämie sind also etwa auf $\frac{1}{3}$ der Norm reduziert, außerdem findet sich eine starke Verlängerung der Hyperämiedauer und eine zu lange Verzögerung. Diese Befunde lassen auf einen hohen, multiplen Verschluß mit spärlich funktionierenden Kollateralen schließen.

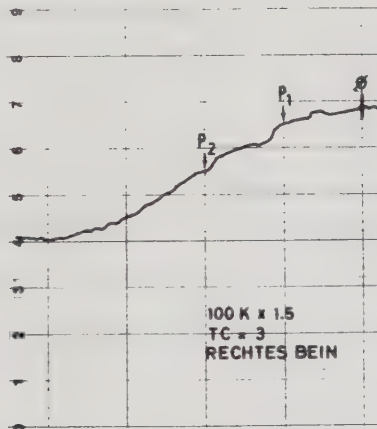


Abb.8: Hyperämiekurve eines 50-jhr. Gichtpatienten.

Bei einem Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik wurden die Durchblutungsverhältnisse oberhalb und unterhalb eines osteomyelitischen Herdes in der linken Tibia und an den entsprechenden Stellen der anderen Extremität gemessen. Auffallend war die entzündlich gesteigerte Ruhedurchblutung von 3,0 ml/100g/min distal des Herdes, wogegen sie im Vergleich zum anderen Bein, wo sie jeweils bei 2,6 ml/100g/min lag, mit 1,95 ml/100g/min proximal verringert war.

Bei einem 23-jährigen Patienten wurde, da der Verdacht auf ein hyperkinetisches Herzsyndrom bestand, die Arm- und Beindurchblutung vor, und 1 Stunde nach der oralen Gabe von 40 mg Dociton gemessen. Der Patient klagte über Herzstechen und verminderte Leistungsfähigkeit, sein Blutdruckwert lag bei RR 150/80 und stieg nach Belastung auf 280 an. Der Puls war auf 145 Schläge/min erhöht.

Beim hyperkinetischen Herzsyndrom bestehen Symptome, die auf einer erhöhten Reizung der β -Rezeptoren des Herzens und des Gefäßsystems zurückzuführen sind. Die Hypertonie ist hierbei Ausdruck eines erhöhten Herzzeitvolumens. Durch medikamentöse β -Rezeptorenblockade können diese Befunde also normalisiert werden.

Für die Ruhedurchblutung der Beine ergaben sich bei unserem Patienten Werte von 3,3 und 2,6 ml/100g/min. Nach Gabe von 40 mg Dociton fiel ihr Wert auf 2,3 bzw. 2,1 ml/100g/min ab. Die Werte der reaktiven Hyperämie fielen rechts von 62,3 auf 42,0 ml/100g/min ab, und links von 55,7 auf 38,6 ml/100g/min. Für die Ruhedurchblutung der Arme ergab sich rechts ein Wert von 5,6 und links von 4,8 ml/100g/min. Nach Dociton fielen die Werte auf 3,2 und 2,9 ml/100g/min ab. Die Werte der reaktiven Hyperämie fielen rechts von 90,0 auf 57,5 ml/100g/min und links von 86,3 auf 60,0 ml/100g/min ab. Die Durchblutung konnte also durch den

β - Rezeptorenblocker Dociton an allen Extremitäten um ca ein Drittel gesenkt werden. Hiermit war die Diagnose "Hyperkinetisches Herzsyndrom" bestätigt.

4.2 Nun sollen die an 386 Extremitäten gewonnenen Meßergebnisse statistisch untersucht werden. Es wurde schon früher erwähnt, daß nur Ergebnisse mit nicht - pathologischen Werten in die Statistik eingingen. Als Grenzwert diente ein Blutfluß von 30 ml/100g/min, geringere Werte schieden also aus.

Zunächst wurde der arithmetische Mittelwert der Ruhedurchblutung, der reaktiven Hyperämie, der Verzögerung und der Dauer der reaktiven Hyperämie aller 386 normal durchbluteten unteren Extremitäten bestimmt.

4.2.1 Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein Wert von $2,37 \pm 0,05$ ml/100g/min . $s_x = \pm 0,05$ stellt den Stichprobenfehler des Mittelwertes für die Ruhedurchblutung dar.

Die mittlere quadratische Abweichung oder Standardabweichung SD, die sich nach der Formel:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N - 1}} = \sqrt{\text{VARIANZ}}$$

berechnen läßt, ergab einen Wert von $SD = \pm 0,96$ ml/100g/min entsprechend 40,5 % von $\bar{x}$.

4.2.2 Für die reaktive Hyperämie ergab sich ein Mittelwert von $43,6 \pm 0,52$ ml/100g/min .

Die Standardabweichung betrug $\pm 10,22$ ml/100g/min
entsprechend 23,2 % von $\bar{x}$.

Zwischen 42 und 45 ml/100g/min, also in etwa
dem errechneten Mittelwert lagen die Durchblutungs-
werte von 48 Extremitäten. Über dem Mittelwert
lagen 141, darunter 197 Werte.

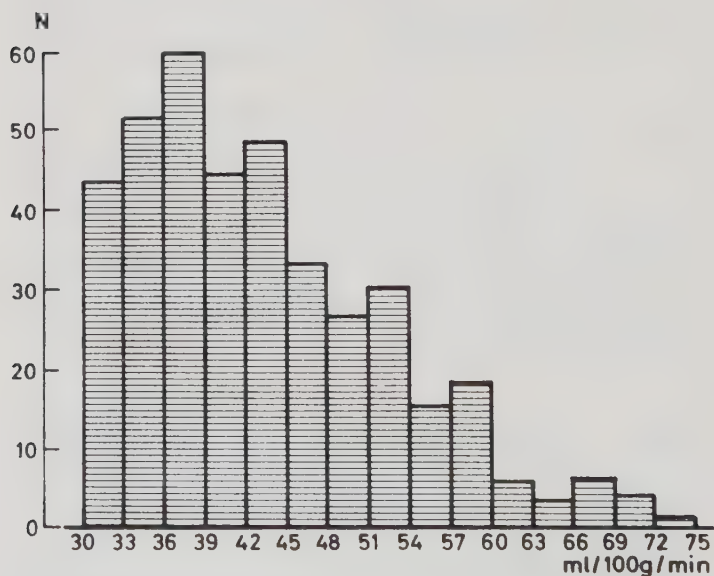


Abb.9: Häufigkeitsverteilung der gemessenen
Hyperämiewerte.

Autor	$\bar{x}$ Hyperämie
Lassen N.A. et al (40)	54,9 < 50 Jhr. 51,8 > 50 Jhr.
Lassen N.A. (41)	55,8
Lassen N.A. et al (42)	48,3
Lindbjerg J.F. (46)	64,8 < 50 Jhr. 52,2 > 50 Jhr.
Pfleggar F. (53)	34,9
Amery A. et al (3)	57,2
Fraitzl J. (18)	38,6
Kuff M. (58)	36,7
Verfasser	43,6

Tabelle 1: Vergleich von Muskelclearancewerten verschiedener Autoren für Gesunde in reaktiver Hyperämie (übernommen von Ruff, M.(58) und erweitert).

4.2.3 Die Verzögerung der reaktiven Hyperämie
4.2.4 betrug im Mittel 8,3 sek, ihre Dauer 2,04 min.

4.3. Nun wurden die 386 Muskelclearancewerte nach dem Alter der Patienten getrennt und in die Gruppen I - VI, nämlich in eine von unter 20 Jahren, von 20 - 30, 30 - 40, 40 - 50, 50 - 60, und von über 60 Jahren aufgeteilt. Sodann wurden diese Gruppen getrennt statistisch untersucht.

4.3.1 Für das Alter bis 20 Jahre ergab sich eine mittlere Ruhedurchblutung von $2,6 \pm 0,14$ ml/100g/min . Ihre Standardabweichung SD lag bei $\pm 1,05$ ml/100g/min entsprechend 40,5 % von $\bar{x}$.

Der Durchschnitt der reaktiven Hyperämie betrug $46,6 \pm 1,7$ ml/100g/min , und die Standardabweichung S.D. = $\pm 12,92$, entsprechend 27,8 % von $\bar{x}$ Hyp.

Die mittlere Verzögerung lag bei 5,3 sek und die mittlere Dauer bei 2,0 min.

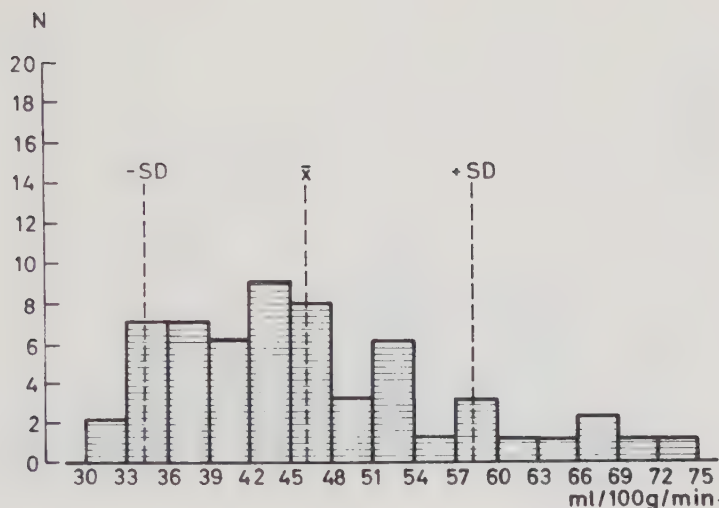


Abb.10: Verteilungskurve der Hyperämiewerte in der Altersgruppe unter 20 Jahren.

4.3.2 In der Altersgruppe von 20 - 30 Jahren ergab sich für den Mittelwert der Ruhedurchblutung ein Blutfluß von $2,6 \pm 0,15$ ml/100g/min . Die Standardabweichung lag bei $\pm 1,15$ ml/100g/min , entsprechend 44,2 % von $\bar{x}$.

Während der reaktiven Hyperämie flossen in dieser Altersgruppe durchschnittlich $45,8 \pm 1,38$ ml pro Minute durch 100 g Muskelgewebe. Die Standardabweichung betrug $\pm 10,55$ ml/100g/min , entsprechend 23,1 % von $\bar{x}$ Hyp.

Für die Verzögerung ergaben sich hier 4,1 sec und für die Dauer 1,9 min.

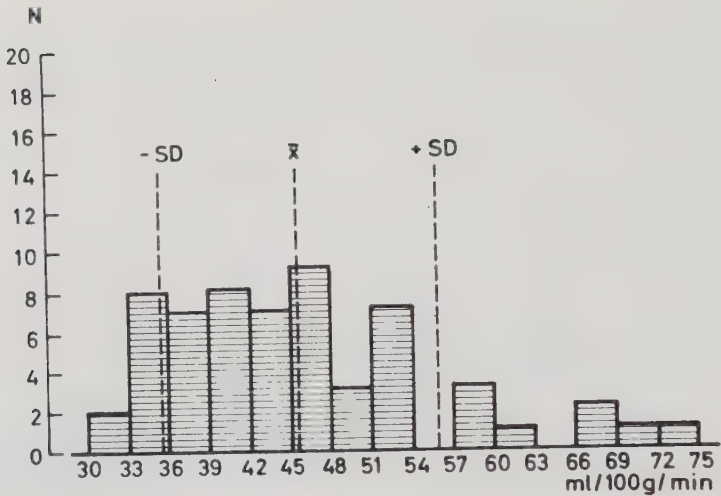


Abb.11: Verteilungskurve der Hyperämiewerte
in der Altersgruppe 20-30 Jahre.

4.3.3 In der Altersgruppe von 30-40 Jahren betrug der Mittelwert der Ruhedurchblutung $2,5 \pm 0,11$ ml/100g/min, seine Standardabweichung lag bei $\pm 0,90$ ml/100g/min entsprechend 36 % von $\bar{x}$.

In Hyperämie ergab der Mittelwert $44,8 \pm 1,25$ ml/100g/min und die Standardabweichung $\pm 9,89$ ml/100g/min entsprechend 22 % von $\bar{x}_{Hyp}$.

Die Hyperämie war in dieser Gruppe um durchschnittlich 8,1 sec verzögert und dauerte im Mittel 1,9 Minuten.

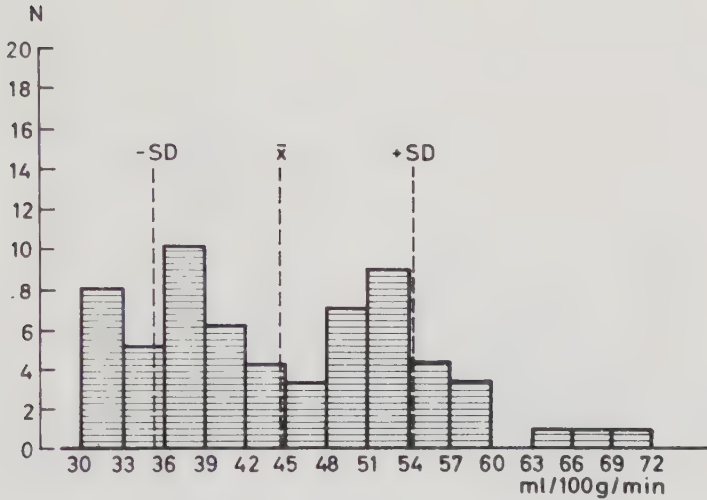


Abb.12: Verteilungskurve der Hyperämiewerte in der Altersgruppe von 30 - 40 Jahren.

4.3.4 In der Gruppe von 40 - 50 Jahren lag der mittlere Ruheblutfluß bei $2,2 \pm 0,1$ ml/100g/min und seine Standardabweichung bei $\pm 0,95$ ml/100g/min , entsprechend 43,1 % von $\bar{x}$.

Die mittlere Hyperämie betrug 44,6 $\pm 1,12$ ml/100g/min und ihre Standardabweichung $\pm 9,54$ ml/100g/min entsprechend 21,2 % von $\bar{x}_{Hyp}$.

Die Verzögerung dauerte im Durchschnitt 11,1 sec und die Hyperämie 2,2 min.

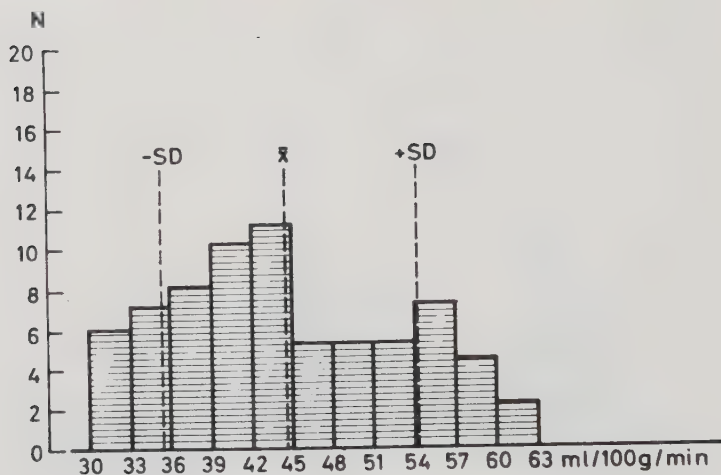


Abb.13: Verteilungskurve der Hyperämiewerte
in den Altersgruppen von 40 - 50 Jahren.

4.3.5 Bei den 50 - 60 Jährigen ergab sich eine mittlere Ruhedurchblutung von $2,3 \pm 0,1$ ml/100g/min und eine Standardabweichung von $\pm 0,83$, entsprechend 36,0 % von $\bar{x}$.

Die mittlere reaktive Hyperämie betrug $41,2 \pm 1,0$ ml/100g/min und ihre Standardabweichung $\pm 8,9$ ml/100g/min entsprechend 21,6 % von $\bar{x}_{Hyp}$.

Die Verzögerung betrug im Mittel 10,9 sec und die Hyperämiedauer lag bei 2,2 min.

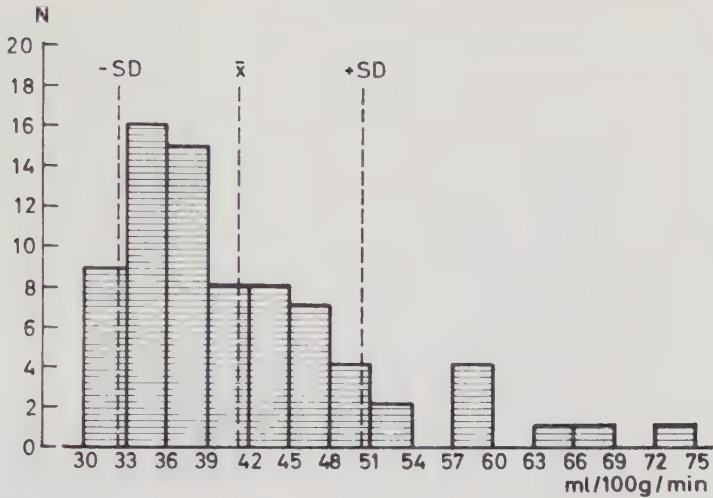


Abb.14: Verteilungskurve der Hyperämiewerte
in der Altersgruppe von 50 - 60 Jhr.

4.3.6 In der Gruppe über 60 Jahren wurde für die Ruhedurchblutung ein Wert von $2,07 \pm 0,10$ ml/100g/min und eine Standardabweichung $\pm 0,83$ ml/100g/min , entsprechend 38,2 % von $\bar{x}$, errechnet.

Die mittlere reaktive Hyperämie ergab einen Wert von $39,1 \pm 0,98$ ml/100g/min und die Standardabweichung einen Wert von $\pm 7,77$ ml/100g/min , entsprechend 19,9 % von $\bar{x}_{\text{Hyp}}$.

Die Verzögerung lag bei 11,0 sec und die Dauer der Hyperämie bei 2,1 min.

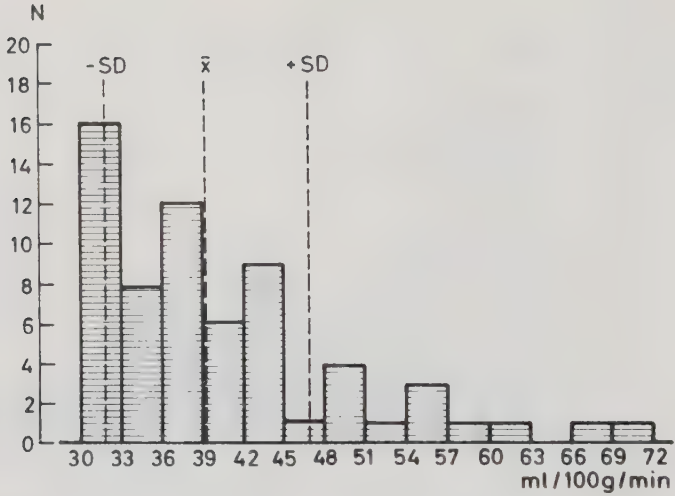


Abb.15: Verteilungskurve der Hyperämiewerte
in der Altersgruppe über 60 Jahren.

Zur größeren Übersicht und zum besseren Vergleich der Gruppen untereinander werden nun alle Ergebnisse der Mittelwertstatistik in einer Tabelle nochmals zusammengefaßt.

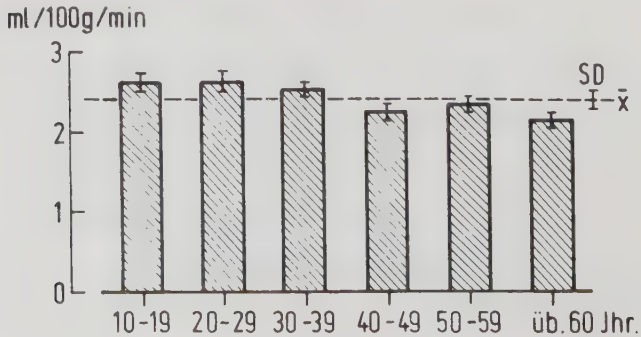


Abb.16: Ruhedurchblutung in Abhängigkeit vom
Patientenalter

Alter	bis 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60	über 60	Gesamtkoll.
N = Anzahl der Extremitäten	56	58	62	72	76	62	386
$\bar{x}$ Ruhe	$2,6 \pm 0,14$	$2,6 \pm 0,15$	$2,5 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,07 \pm 0,1$	$2,37 \pm 0,05$
Standardabweichung SD	$\pm 1,05$	$\pm 1,15$	$\pm 0,90$	$\pm 0,95$	$\pm 0,83$	$\pm 0,79$	$\pm 0,96$
$\bar{x}$ Hyperämie	$46,6 \pm 1,7$	$45,8 \pm 1,38$	$44,8 \pm 1,25$	$44,6 \pm 1,12$	$41,2 \pm 1,0$	$39,1 \pm 0,98$	$43,6 \pm 0,52$
Standardabweichung SD	$\pm 12,92$	$\pm 10,55$	$\pm 9,89$	$\pm 9,54$	$\pm 8,90$	$\pm 7,77$	$\pm 10,22$
Verzögerung	5,3	4,1	8,1	11,1	10,9	11,0	8,1
Dauer	2,0	1,9	1,9	2,0	2,2	2,1	2,0

Tab.2: Ergebnisse der Altersgruppenstatistik

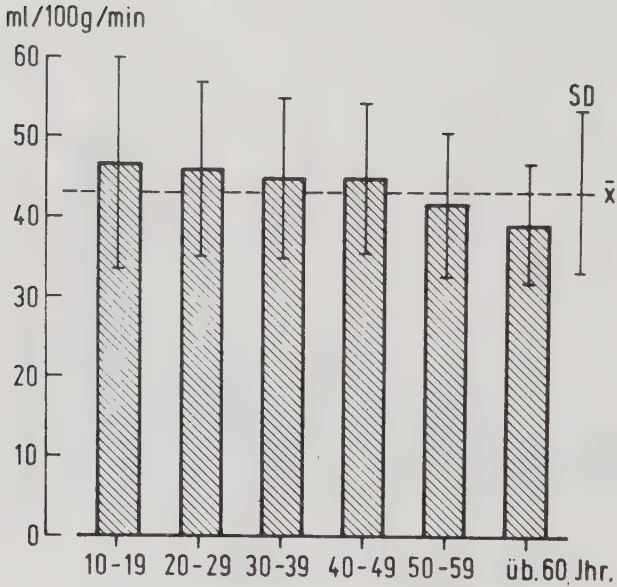


Abb.17: Reaktive Hyperämie in Abhängigkeit vom Patientenalter.

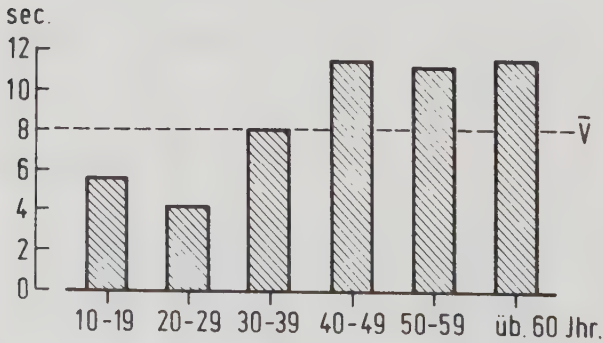


Abb.18: Verzögerung der Hyperämie in Abhängigkeit vom Patientenalter.

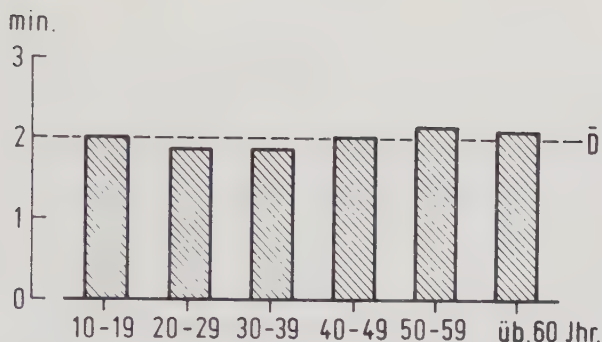


Abb.19: Dauer der Hyperämie in Abhängigkeit vom Patientenalter.

4.4 Nach den bisherigen Ergebnissen ist festzustellen, daß sowohl Ruhedurchblutung, als auch reaktive Hyperämie mit steigendem Alter geringer werden. Nun soll aber mit Hilfe des F- und t-Testes festgestellt werden, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen signifikant vom Gesamtmittelwert unterscheiden.

Der F- Test beruht auf dem Vergleich der Varianzen, wobei immer die größere der beiden Stichprobenvarianzen in den Zähler gesetzt wird. Erreicht oder übersteigt der Prüfquotient die Signifikanzschranke F, dann gilt $SD_1^2 \neq SD_2^2$

Zur Prüfung der Frage, ob ein Unterschied signifikant ist, benützt man die sogenannte Nullhypothese. Diese unterstellt, daß keine echte Differenz vorhanden und eine dennoch beobachtete rein zufallsbedingt ist. Man prüft nun die Wahrscheinlichkeit, die für diese Annahme spricht. Kann man die Nullhypothese mit einer ausreichend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit ablehnen, so darf das Ergebnis als signifikant betrachtet werden. Wir betrachten eine Differenz dann als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit I.W.keiner als 5 % ist.

In der Gruppe bis 20 Jahren konnte für die Differenz der mittleren Ruhedurchblutungen die Nullhypothese mit einer I.W.von $< 10\%$ nicht verworfen werden.

Hingegen ergab der t-Test bei der reaktiven Hyperämie mit einer I.W.von $< 5\%$ eine deutliche Signifikanz.

In der Altersgruppe von 20-30 Jahren konnte für die Differenz der Ruhedurchblutungen die Nullhypothese mit einer I.W.von $< 5\%$ verworfen werden.

Die Differenz der Mittelwerte der reaktiven Hyperämie ergab bei einer I.W.von $< 10\%$ keine Signifikanz.

In der Altersgruppe von 30 - 40 Jahren konnte weder für die Ruhedurchblutung, mit einer I.W.von $<30\%$, noch für die reaktive Hyperämie, mit einer I.W.von $<50\%$, keine Signifikanz festgestellt werden.

Ebenso war es in der Gruppe von 40 - 50 Jahren. Hier ergab die Differenz der Ruhedurchblutungen mit einer I.W.von $<30\%$, und die der reaktiven Hyperämien, mit einer I.W.von $<50\%$, keine Signifikanz.

Der t - Test ergab in der Altersgruppe von 50 - 60 Jahren für die Ruhedurchblutungs-differenz mit einer I.W.von $<40\%$ ebenfalls keine Signifikanz, für die der reaktiven Hyperämien war sie mit einer I.W.von $<10\%$ gerade nicht mehr signifikant.

Hingegen konnte in der Altersgruppe über 60 Jahren sowohl für die Differenz der Ruhedurchblutungen, als auch für die der reaktiven Hyperämien die Nullhypothese verworfen werden. Die I.W. lag für die Differenz der Ruhedurchblutungen unter $2,5\%$, und war für die Differenz der reaktiven Hyperämien mit einer I.W. von $<0,5\%$ hochsignifikant.

$$\text{Gruppe I : } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_I$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchbl.	-0,23	1,76	1,65	10%
r.Hyperämie	-3,0	1,89	1,97	5%

$$\text{Gruppe II : } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_{II}$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchbl.	-0,29	2,07	1,97	5%
r.Hyperämie	-2,2	1,52	1,28	10%

$$\text{Gruppe III: } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_{III}$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchbl.	-0,12	0,92	0,84	,40%
r.Hyperämie	-1,2	0,80	0,67	50%

$$\text{Gruppe IV : } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_{IV}$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchbl.	0,15	1,25	1,03	30%
r.Hyperämie	-1,0	0,75	0,67	50%

$$\text{Gruppe V : } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_V$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchbl.	0,11	0,92	0,84	40%
r.Hyperämie	2,5	1,90	1,65	10%

$$\text{Gruppe VI : } \Delta \bar{x} = \bar{x}_{\text{Gesamt}} - \bar{x}_{VI}$$

	$\Delta \bar{x}$	$t_{\text{errechn.}}$	$t_{\text{tab.}}$	I.W.
Ruhedurchb.	0,3	2,30	2,25	2,5%
r.Hyperämie	4,6	3,30	2,83	0,5%

Tab. 3 : Differenzwertstatistik mit Signifikanzprüfung

Diskussion:

Welche Schlüsse können nun aus den erhaltenen Ergebnissen gezogen werden, und wie fällt der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren aus. Die Normalwerte für die Ruhedurchblutung unterscheiden sich bei allen nur in geringem Maße. Hingegen lagen die Normalwerte für die reaktive Hyperämie, wie aus Tabelle I ersichtlich ist, bei den Urhebern der Xenonclearance-Methode höher. Den höchsten Wert gibt Lindbjerg (43) mit 64,8 ml/100 g/min für Gesunde unter 50 Jahren an. Die Unterschiede dürften wohl durch eine höhere Belastung der Versuchspersonen, die zum Teil mit Ergometern gemessen wurde, zu erklären sein. Diese Belastung war bei unseren Untersuchungen, wie schon erwähnt, zwar zeitlich genormt, ihre Intensität jedoch nur ungefähr zu überprüfen. Zudem dürften die Grenzen der subjektiven Leistungsfähigkeit verschieden sein.

Wie ändert sich im Laufe des Lebens das periphere Durchblutungsvolumen? Für Jugendliche ergab sich ein Ruhedurchblutungswert von 2,6 ml/100 g/min. Dieser lag um 0,23 ml/100 g/min über dem des Gesamtkollektivs. Diese Differenz war bei den 20 - 30-Jährigen mit einer I.W. von $\leq 5\%$ signifikant. Mit zunehmendem Alter fällt dieser Wert schließlich

auf 2,07 ml/100 g/min ab, der mit einer I.W.von $<2,5\%$ signifikant unter dem Gesamtmittelwert liegt. Im Laufe des Lebens fällt die Ruhedurchblutung im Mittel also von 2,6 auf 2,07 ml/100 g/min ab, was einem prozentualen Abfall von 20,2 % entspricht.

Die reaktive Hyperämie fiel vom Jugend- bis zum Greisenalter um durchschnittlich 7,5 ml/100g/min ab, was einer Durchblutungsverschlechterung von 16,3 % entspricht. Sowohl bei den Jugendlichen als auch bei den Personen über 60 Jahren war die Differenz zum Gesamtmittelwert mit einer I.W.von $<5\%$ bzw. von $<0,5\%$ signifikant.

Deutlich ersichtlich ist die Verringerung der reaktiven Hyperämiewerte auch bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen in den Altersgruppen (Abb. 9 - 15). So liegt das Häufigkeitsmaximum bei den unter 20 - Jährigen mit 9 Extremitäten zwischen 42 und 45 ml/100g/min und bei den 20 - 30 Jährigen mit ebenfalls 9 Extremitäten sogar zwischen 45 und 48 ml/100g/min. Mit zunehmendem Alter wird die Kurve steiler und das Maximum verlagert sich nach links zu den niedrigeren Werten. So liegt das Maximum bei den 50 - 60-Jährigen mit 16 Extremitäten zwischen 33 und 36 ml/100g/min , und bei den über 60 -Jährigen mit ebenfalls 16 Extremitäten schließlich sogar nur zwischen

30 und 33 ml/100g/min . Da aber 30 ml/100g/min als Limit für gesunde Durchblutungsverhältnisse angesehen wurde, ist aus dem Maximum bei 30 - 33 ml/100g/min zu schließen, daß in diesem Alter schon viele Personen unter das Limit fielen, und deshalb in die Statistik keinen Eingang fanden.

Auch das Kleinerwerden der Standardabweichung sowohl der Ruhedurchblutung als auch der reaktiven Hyperämie weist mit zunehmendem Alter auf eine geringere Streuung bei erniedrigtem Mittelwert hin.

Die Verzögerung nimmt von der Jugend bis zum Alter im Mittel um etwa das Doppelte zu. Sie steigert sich von 5,3 und 4,1 sek der Gruppen I und II auf 11,0 sek. Auch dieser Befund, sowie die Verlängerung der Hyperämiedauer um ca 25 sek, unterstützen die These, daß sich durch die altersbedingten oder durch Risikofaktoren geförderten Gefäßveränderungen die peripheren Durchblutungsverhältnisse verschlechtern.

6. Zusammenfassung:

Zu Beginn wurden ausführlich alle Möglichkeiten geschildert, welche der kritischen Beurteilung der peripheren Durchblutung dienlich sein können, angefangen von der Inspektion bis hin zu den modernen Isotopen-

methoden.

Es wurde auf die Pathologie und Pathophysiologie der Gefäßwand, sowie auf die Angiopathien fördernden Risikofaktoren eingegangen.

Die mathematisch - physikalischen Grundlagen der Xenon-clearancemethode wurden dargelegt und ihre Durchführung beschrieben.

Aus der untersuchten Patientengruppe wurden 386 gesund-durchblutete untere Extremitäten in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Als Durchschnittswerte für Gesunde ergaben sich in Ruhe 2,37 ml/100g/min und in reaktiver Hyperämie 43,6 ml/100/min . Die mittlere Verzögerung lag bei 8,1 sek und die mittlere Dauer bei 2,0 min.

In Dezennien aufgegliedert, ergaben sich signifikante Unterschiede zum Gesamtkollektiv für die Ruhedurchblutung in der Altersklasse II mit einer I.W. von $<5\%$ und der Altersklasse VI mit einer I.W. von $<2,5\%$.

Die Mittelwerte reichten von 2,6 - 2,07 ml/100g/min .

Vom Gesamtmittelwert der reaktiven Hyperämie unterschieden sich die Werte der Gruppe I mit einer I.W. von $<5\%$, und VI, mit einer I.W. von $<0,5\%$, signifikant. Die Mittelwerte der Altersklassen lagen zwischen 46,6 und 39,1 ml/100g/min . Die Verzögerung war in Gruppe VI etwa doppelt so hoch wie in Gruppe I, die Dauer um ca 25 sek verlängert.

Abschließend ist festzustellen, daß sich das periphere Durchblutungsvolumen mit zunehmendem Alter verringert, und daß die ^{133}Xe onoclearance - Methode zu dieser Prüfung bestens geeignet war.

Literaturverzeichnis

- 10 Brodie, T.G., and
A.E.Russel On the determination of
the rate of blood flow
through an organ.
J.Physiol. 32, 47
(1905) Zit. n. 2.
- 11 Conn, H.D.jr., Equilibrium distribution
of radioxenon in tissue:
Xenon - haemoglobin
association curve.
J. appl.Physiol. 16
1065 (1961)
- 12 Denning, H. Lehrbuch der Inneren
Medizin
Georg Thime - Verlag,
Stuttgart 1969
- 13 Detzer, St., u.
B.Stampfl und
R.Wetzstein Gestaltwandel der Throm-
bozyten im experimentellen
Thrombus
Verh. anat.Ges. (Jena)
60, 221 (1965)
- 14 Doerr, W. Perfusionstheorie der
Arteriosklerose
Stuttgart 1963
- 15 Dos Santos, R.,u.
A.C.Lamas et
I.P.Caldas Arteriographie des membres
et del aorte abdominale
Masson & Cie, Paris (1931)
Zit. n.2
- 16 Duguid, J.B., Thrombosis as factor in
pathogenesis of coronary
arteriosclerosis.
J.Path.Bact. 58, 207 (1946)
- 17 Eiff, A.W., von,
Plotz, E.J.,
Beck, K.J. und
A.Czernik Der Einfluß der Östrogene
auf die Blutdruckregulation;
ein Beitrag zur geschlechts-
spezifischen Prognose der
Arteriosklerose.
Symp.Dtsch.Ges.Endokrin 15,
154 (1969)
Springer, Berlin //Heidel-
berg/ New York

- 18 Fraitzl, J. Die 133 - Xenon - Muskel-clearance als Prüfparameter für die Wirkung der Angiopharmaka, dargestellt an der Durchblutungsmessung der unteren Extremität
Inaug.Diss.1971, München
- 19 Gershon - Cohen, J u.
 J.D.Habermann Thermography
Radiology 82, 280 (1964)
- 20 Gibbs, F.A. A thermoelectric blood flow recorder in the form a needle
Proc.soc.Exper.Biol.a.Med. 31, 141 (1933)
- 21 Golenhofen, K.,
 Hildebrandt, G. Die Reaktion der menschlichen Muskelgefäße auf Durchblutungs-drosselung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 246, 492 (1957)
- 22 Grosse - Brockhoff, F. Pathologische Physiologie
Springer - Verlag Berlin / Heidelberg / New York 1969
- 23 Heidelmann, G., Theoretische Grundlagen und praktische Erfahrungen mit der akralen Wiedererwärmungsreaktion bei der Reaktionstypendifferenzierung.
Arch.physik.Therap. 10, 354 (1958)
- 24 Hensel, H. und
 J.Ruef Fortlaufende Registrierung der Muskeldurchblutung am Menschen mit einer Calorimetersonde.
Pflügers Arch.Physiol.259, 267 (1954)
- 25 Hess, H. Eine Methode zur Messung des Blutanstroms in die Extremitäten
Klin.Wsch., S.175 (1954)

- 26 Hess, H., u.
H.Frost
Argumente für eine einheitliche Pathogenese poly-aetiologischer arterieller Verschlußprozesse.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislauf-forschung Bd.35 (1969)
- 27 Hess, H.
Zur Pathogenese der arteri-
ellen Durchblutungsstörungen
Deutsches Medizinisches
Journal Heft 5 (1972)
- 28 Hobbs, J.T. u.
E.A.Edwards
Peprocibility of the indi-
cator dilution method using
J-125 in haemodynamic studies
J.of cardiovascular surgery 7,
D.34, Turin (1966)
- 29 Hueck, W.
Anatomisches zur Frage nach
Wesen und Ursache der Arterio-
sklerose
Münch. med.Wschr.67, 555 (1920)
- 30 Kappert, A.
Die modernen Meßmethoden der
arteriellen und venösen Ex-
tremitätendurchblutung
Praxis 29, 806 (1966)
- 31 Kappert, A.
Die Analyse der arterio -
venösen Kurzschlüsse und
der venösen Haemodynamik im
Bereich der Gliedmassen mit
Hilfe der Thermodilutions-
methode
Zbl.Phlebologie 4, 228 (1965)
- 32 Kappert, A. u.
e.Frey
Angiologische Untersuchungen
mit der Thermodilutions-
methode
Zschr.Kreisl.forsch. 54,
384 (1965)
- 33 Kaindl, F.
Rheographie peripherer Ar-
terien, eine Methode zur Be-
urteilung arterieller Gefäße
Arch.Kreisl.forsch. 20,
S.247 (1965)

- 34 Kety, S.S. Quantitative measurement of regional circulation by the clearance of radioactive Sodium.
Am.J.Med.Sc.215, 325 (1948)
- 35 Kety, S.S. Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive Sodium.
Am.Heart J. 38, 321 (1949)
- 36 Kety, S.S. Blood flow in muscle as measured by clearance of a radioactive substance
Symp.on Circulation and Homeostasis
Med.Sci.Pub.3, 128 (1953)
- 37 Kety, S.S. The theory and applications of the exchange of inert gases at the lungs and Tissues.
Pharmacolog.Rev.3,1 (1951)
- 38 Kiefhaber, P. Umwandlung eines experimentell erzeugten arteriellen Abscheidungsthrombus.
Ein Beitrag zur Morphogenese der Arteriosklerose
Inaug.Diss. (München 1965)
- 39 Kinzlmeier, H. u. F.Wolf, und G.Engehausen Quantitative Auswertemöglichkeit des Oszillogramms nach Genesisius und Keller.
Arztl.Wschr.12, 565 (1957)
- 40 Lassen, N.A. u. Lindbjerg, J. O.Munck Measurement of blood flow through the skeletal muscle by intramuscular Injektion of $^{133}\text{Xenon}$
Lancet 1, 686 (1964)
- 41 Lassen, N.A. Muscle blood flow in normal men and in patients with intermittent claudication by simultaneous ^{133}Xe and ^{24}Na clearance.
J.Clin.Invest.43, 1805 (1964)

- 42 Lassen, N.A., u.
J.F.Lindbjerg,
J.Dahn
Validity of the ¹³³Xenon-
method for measurement of
muscle blood flow evaluated
by simultaneous venous
occlusion pletysmography:
Observations in the calf of
normal men and in patients
with occlusive disease.
Circ.Res. 16, 287 (1965)
- 43 Lindbjerg, J., u.
O.Munck,
N.A.Lassen
Skeletal muscle blood flow
determined by intramuscular
injection of Xe- 133
Kopenhagen, Diabetes, Vol15
No.5, 5. 323 (1966)
- 44 Lindbjerg, J.F.
et al
The fat content of leg
muscles determined by intra-
muscular injection of Xe-133
Kopenhagen, Diabetes,
Vol.15 No.5 (1966)
- 45 Lindbjerg, J.F.
Leg muscle blood flow mea-
sured with ¹³³ - Xenon after
ischemic periods and after
muscular exercise performed
during ischemia.
Clin.Sci.30, 299 (1966)
- 46 Lindbjerg, J.F.
Diagnostic application of
the ¹³³ - Xenon - method in
peripheral arterial disease
Scand.J.Clin.Laborant.
Invest.17, 589 (1965)
- 47 Moniz, E.
Léncéphalographie arterielle
Masson & Cie, Paris 1931
Zit.n.2
- 48 Morgan, A.D.
The pathogenesis of
coronary occlusion
(oxford 1956)
- 49 Mustard, J.F. u.
E.A.Murphy,
M.A.Ogrylo
H.A.Smythe
Blood coagulation and platet
economy in subjects with
primary gout.
Canad.med.Ass. J.89,
1207 (1963)

- 50 Mustard, J.F.,
E.A.Murphy,
H.C.Rowsell, and
H.G.Downie Platelets and arthero-
sklerosis.
J.Artheroscler.Res.
(Amsterdam) 4, 1 (1964)
- 51 Pabst, H.W. und
W.Walchner Kreislauftest mit radio-
aktivem Jod.
Klin.Wschr.S.1012 (1952)
- 52 Pechartscheck, W.D. Die 133 - Xenon - Muskel-
clearance.
Inaug.Diss.1969, München
- 53 Pfleghar, F. Untersuchungen über die
Verwendbarkeit der 133-
Xenon - Muskelclearance
in der angiologischen
Diagnostik
Inaug.Diss.1969, München
- 54 Polzer, K. u.
H.Schuhfried Rheographie.
Wien.med.Wschr.103,
181 (1953)
- 55 Ratschow, M. Angiologie,
S.344 - 346, Gg.Thieme-
Verlag Stuttgart (1959)
- 56 Ratschow, M. S.2, S.329 - 332
- 57 Ratschow, M. S.2, S.382
- 58 Ruff, M. Die 133 - Xenon - Muskel-
clearance als Prüfparameter
für den Erfolg gefäß-
chirurgischer Eingriffe.
Inaug.Diss. München 1972
- 59 Schenk, W.G.jr.
K.E.McDonald and
M.N.Andersen Blood flow measurement in
human coarctation.
J.thorac.cardiovasc.Surg.
50, 26 (1965)
- 60 Schneider, G. Über die Beeinflussung der
Viskosität des Blutes durch
das Rauchen.
Inaug.Diss. München 1969

- 61 Schoop, W. Zum Verhalten der Muskel-
durchblutung distal eines
chronischen Arterien-
verschlusses.
Klin.Wschr.34, S.1276 (1956)
- 62 Sicard, J.A., et
Forestier Injactions intravasculaires
d'huile iodée sous controle
radiologique.
Compt.rend.Soc.Biol.
88, 2000 (1923)
- 63 Smith, B.C., and
E.H.Quimby The use of radioactive
Sodium in studies of cir-
culation in patients with
peripheral vascular disease.
Surg.Gyn.Obstetr. 79,
142 (1944)
- 64 Tønnesen, K.H. The blood flow through the
calf muscle during rhythmic
contraction and in rest in
patients with occlusive
arterial disease measured
by 133-Xenon.
Scan.J.Clin.Laborat.Invest.
17, 433 (1965)
- 65 Wagner, H.N.et al A method for the study of
the peripheral circulation
in men.
J. of Nuclear Medicine 6,
S.150 Baltimore (1965)

Für die freundliche Hilfe in allen technischen
und sachlichen Fragen danke ich ganz besonders
Herrn Priv. Doz. Dr. J. Klemm.

Lebenslauf.

Ich, Peter Mechlem, wurde am 14.2.1947 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Josef Mechlem und seiner Ehefrau Maria, geb. Fischer, in Siegsdorf geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Siegsdorf trat ich im Jahre 1957 in das Chiemgau-gymnasium in Traunstein ein, in dem ich 1967 mein Abitur ablegte. Seit dem Winterhalbjahr 1967 studiere ich an der Universität München Medizin. Dort legte ich im Sommerhalbjahr 1968 die naturwissenschaftliche, und im Winterhalbjahr 1969/70 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Herbst 1970 begann ich als Doktorand in der Röntgenabteilung der II.Med.Klinik der Universität München. Mein Staatsexamen lege ich im Frühjahr 1973 ab.

